

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/060400 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 31/517, 31/519, 31/4709, 31/47, 31/4741, 31/496, A61P 25/18, 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000002

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 5 日 (05.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-034396 2003 年 1 月 6 日 (06.01.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 那波 宏之 (NAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒9518104 新潟県新潟市西大畑町 5 2 1 4 - 3 - 2 0 1 Niigata (JP). 水野 誠 (MIZUNO, Makoto) [JP/JP]; 〒9518116 新潟県新潟市東中通 1 番 町 8 6 - 1 1 3 - 3 1 0 Niigata (JP).

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書  
— 補正書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTIPSYCHOTIC MOLECULAR-TARGETING EPITHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR

(54) 発明の名称: 上皮成長因子受容体を分子標的とする抗精神病薬

(57) Abstract: It is intended to provide a drug which is useful in preventing and/or treating mental diseases, integration dysfunction syndrome and cognitive dysfunction. As a means of resolution, an epithelial growth factor receptor activity inhibitor is provided as a remedy for mental diseases, integration dysfunction syndrome and cognitive dysfunction.

(57) 要約: 本発明は、精神病、統合失調症、認知機能障害の予防及び／又は治療薬に有用な薬物を提供することを目的とする。解決手段として、上皮成長因子受容体の活性阻害剤を精神病、統合失調症、認知機能障害の治療剤として提供する。

WO 2004/060400 A1

## 明細書

## 上皮成長因子受容体を分子標的とする抗精神病薬

## 技術分野

- 5       本発明は、精神病の治療に有用な新規抗精神病薬に関する。さらに詳しくは、上皮成長因子受容体の活性阻害剤を統合失調症の予防または治療薬としての使用、または上皮成長因子受容体の活性阻害剤を認知機能障害の予防または治療薬としての使用に関する。

10

## 背景技術

- 15       統合失調症はかつて精神分裂病とよばれ、人口の 0.7-1.0% の人に発症し、日本でも数十万人に及ぶ長期入院患者を生み出している極めて重大な慢性の精神疾患である。本疾患の主な症状は、妄想、幻覚、幻聴といった陽性症状に加えて、知覚異常といった認知障害や、引きこもりや鬱症状といった陰性症状に至るまで、多用な精神的異常を伴うものである。現在のところ、その発症原因の解明はおろか、生物学的な病態さえはつきりしていない。

- 20       統合失調症は青年期から壮年期にかけて知覚・思考・感情・行動面に特徴的な症状で発病し、多くは慢性に経過し、社会適応にさまざまな困難を生じる精神障害である。その精神症状については、陽性症状（幻覚、妄想、減弱思考、緊張症状、奇異な行動など）と、陰性症状（感情の平板化、意欲低下、社会的引きこもりなど）、認知機能障害（作業記憶障害、言語障害、注意欠陥）の分類があり、各患者において多様な形態をとる。社会的には、本疾患の病態の特殊性から早期発見、治療、社会復帰活動、再発予防といった一貫した包括的治療体系の確立が望まれているが、多くの場合、根治治療はなか
- 25

なか難しいのが現状とされている。

5 これまでは、統合失調症の陽性症状を改善する治療薬として、神経伝達物質ドパミンと拮抗する薬物が有用だとされている。古くより第一選択薬として用いられてきたハロペリドールやクロロプロマジンなどの定型抗精神病薬は、強力なド  
10 パミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用により、統合失調症の陽性症状の改善効果をみる。しかし、これらの薬物は陰性症状や認知障害に対してはごく限られた効果しか発揮できない。また、多くは年余にわたるこれらの薬物の長期投与が不可欠であり、  
15 パーキンソン症状、アカシジア、ジスキネジア等に代表される錐体外路症状とよばれる副作用が問題視されることが非特許文献1で報告されている。

近年では、比較的上記錐体外路症状を起こしにくいクロザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬と呼ばれるドパ  
15 ミンやセロトニン両者に拮抗する一群の統合失調症治療薬が開発されている（非特許文献2）。非定型抗精神病薬は陰性症状の改善にも有効とされるが、クロザピンでは無顆粒球症などの重大な副作用の危険性もある。また、リスペリドンも高  
20 用量では定型抗精神病薬と同様の錐体外路症状などの副作用を生じる。

25 このように統合失調症の多様な病態改善を目指し、上記治療薬を含め、現在、フェノチアジン系化合物、チオキサンチン系化合物、ブチロフェノン系化合物、ベンズアミド系化合物が複数開発され、患者に適用されている。これらの多くの抗精神病薬も、根治治療に結びつく症例は限られていた。このため、神経伝達物質であるドパミンやセロトニンとの拮抗を標的としない新規の統合失調症治療薬が待ち望まれていた。

これまで上皮成長因子（EGF）は、細胞の増殖、とくに

ガン細胞の増殖に関与することから、多くの上皮成長因子の受容体結合阻害剤、上皮成長因子の受容体のリン酸化酵素活性阻害剤、上皮成長因子の中和剤が開発され、抗がん剤としての医薬開発が行われてきた（非特許文献3）。

5       一方脳内の成長因子や栄養因子などの正常の脳発達つかさどる因子の過剰作用が、統合失調症の患者の病態やその発症に直接関わるといった知見は少なく、最近本発明者らがいくつかの因子について統合失調症との関与を証明し、非特許文献4において報告している。またそれらの因子を統合失調症  
10       の診断等に利用することについて特許出願を行った（特許文献1）。

      実際、本発明者らの先行研究では統合失調症患者の脳内では上皮成長因子のタンパク質含量が低下し逆にその受容体の発現量が上昇していることが判明している（非特許文献5）。  
15       なかでも上皮成長因子の受容体はヒトでの認知機能で重要な機能をするといわれる脳部位、前頭前野や線条体での発現上昇が特に顕著であった複数のタンパク質のひとつであった。

      これらの事実は、統合失調症の何だかの病態に上皮成長因子の受容体の活性変化が関与している可能性を示唆するものである。しかしながら、これらの事実は上皮成長因子の受容体が統合失調症の予防または治療薬の標的であることを証明したものではなく、また上皮成長因子の受容体の活性阻害剤が精神病の予防または治療薬となることを証明したものでもない。発現変動したタンパク質は上皮成長因子の受容体ひとつ  
20       ではないこと、タンパク質の発現変動は病気の発病の結果として生じる可能性もあること、病気の原因だとしても予防または治療薬の標的としては十分な効果を生じない可能性も  
25

あること、病気の直接の原因や結果としてではなく変動する可能性もあるからである。

統合失調症の原因は未だ不明であるが、遺伝と環境因子に影響をうけて発症する多様な精神病の一群であると一般的には考えられている。特に最近のヒト全ゲノム領域と本疾患の連鎖解析より、染色体 6 p 2 2、8 p 2 1 - 2 2、2 2 q 1 2 - 1 3 などを含め複数の遺伝子との連鎖することが報告されていて、統合失調症と複数の遺伝子との関係が示唆されている（非特許文献 6）。

上皮成長因子の遺伝子座、4 q 2 5 - 2 7 も統合失調症との候補連鎖関連領域ではあるが、これらの遺伝子座にくらべ相関性は低いとされている（非特許文献 7）。

最近、もっとも注目されている仮説は、統合失調症の脳発達障害仮説である。上記複数の遺伝子の障害や、ウイルス感染や周産障害による環境の影響によりヒトの脳発達が傷害された結果、認知脳機能がおかしくなるというものである。実際、動物モデルでは、インフルエンザウイルス（非特許文献 8）や細菌の毒素の母体注射（非特許文献 9）や、インターロイキン 1（特許文献 2）や白血病阻止因子（L I F）（特許文献 3）、上皮成長因子（特許文献 1）の新生仔暴露により、脳の発達が障害されるとともに、そのこども動物の認知行動が成長にともなって徐々に障害されることも判明している。

ここでインフルエンザウイルス等は脳の発達を障害させるために投与しているものである。また、これらの因子は母体注射や新生仔暴露で一時的なものであり、認知機能障害の発症のために、その後継続して当該因子等を投与する必要はない。すなわち、上記動物モデルにより、当該因子等が統合失

調症の原因あるいは治療ターゲットであることは何ら示唆されなかった。

これらの事実、複数の遺伝性要因に加えて、これら複数の母子環境もその後の脳機能障害を誘発しうることを実証している。このように、ヒトでの統合失調症を含む認知障害には複数の原因、リスク、影響が関与しており、決して1因子、1要因で決定されるものではない。

統合失調症に対して、上皮成長因子の受容体の阻害剤が有効に働くかはこの特許における本発明者らの発見まで明らかでなく、上皮成長因子の活性阻害剤及び上皮成長因子受容体の活性阻害剤の精神疾患への治療適用例は報告されていない。

(非特許文献1)

Casey D. E. et al.; J. Clinical Psychiatry 58 p55-62 (1997)

(非特許文献2)

Kapur S. et al.; Am. J. Psychiatry 153 p466-476 (1996)

(非特許文献3)

Fry, D.W.; Anti-Cancer Drug Design 15 p3-16, (2000)

(非特許文献4)

Nawa H, et al.; Mol Psychiatry 5 p594-603 (2000)

(非特許文献5)

Futamura T, et al.; Mol Psychiatry 7 p673-682 (2002)

(非特許文献6)

Berry N et al.; J Psychiatry Neurosci 28(6) p415-429 (2003)

(非特許文献7)

Paunio T et al.; Hum Mol Genet 10 p3037-3048 (2001)

(非特許文献8)

Shi L, et al.; J Neurosci 23(1) p297-302 (2003)

(非特許文献 9)

Borrell J, et al.; Neuropsychopharmacology 26(2) p204-215  
(2002)

5 (特許文献 1)

特願 2000-309042

(特許文献 2)

特願 2001-52546

(特許文献 3)

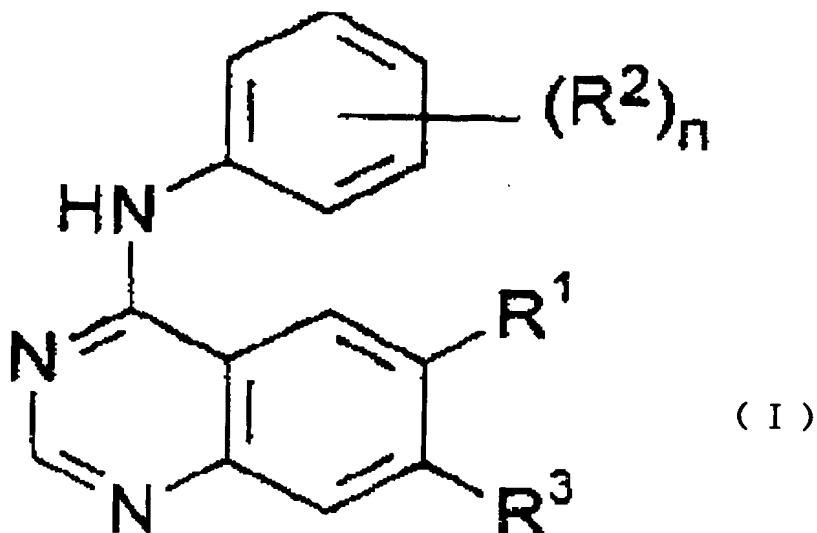
10 特願 2002-382835

#### 発明の開示

15 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、統合失調症等のモデル動物において、上皮成長因子受容体の活性阻害薬が統合失調症等の症状を改善することを明らかにした。

すなわち本発明は、(1)上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する精神病の予防及び／又は治療薬、  
(2)上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体  
20 と上皮成長因子の結合阻害である(1)に記載の予防及び／  
又は治療薬、(3)上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する統合失調症の予防及び／又は治療薬、(4)  
上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮  
成長因子の結合阻害である(3)に記載の予防及び／又は治  
療薬、(5)上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分とし  
25 て含有する認知機能障害の予防及び／又は治療薬、(6)上皮  
成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮成長  
因子の結合阻害である(5)に記載の予防及び／又は治療薬、

(7) 一般式 (I)



5

[式中、n は 1、2 又は 3 であり、かつ  $R^2$  はそれぞれ無関係に、ハロゲン、トリフルオロメチル又は (1 ~ 4 C) アルキルであり； $R^3$  は (1 ~ 4 C) アルコキシであり；かつ  $R^1$  はジ-[(1 ~ 4 C) アルキル]アミノ- (2 ~ 4 C) アルコキシ、ピロリジン-1-イル- (2 ~ 4 C) アルコキシ、ピペリジノ- (2 ~ 4 C) アルコキシ、モルホリノ- (2 ~ 4 C) アルコキシ、ピペラジン-1-イル- (2 ~ 4 C) アルコキシ、4- (1 ~ 4 C) アルキルピペラジン-1-イル- (2 ~ 4 C) アルコキシ、イミダゾール-1-イル- (2 ~ 4 C) アルコキシ、ジ-[(1 ~ 4 C) アルコキシ- (2 ~ 4 C) アルキル]アミノ- (2 ~ 4 C) アルコキシ、チアモルホリノ- (2 ~ 4 C) アルコキシ、1-オキソチアモルホリノ- (2 ~ 4 C)

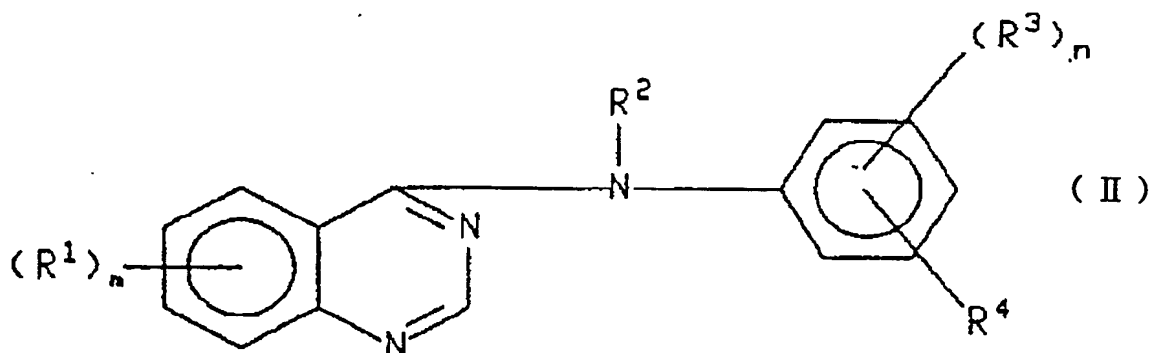
10

15



アルコキシ又は 1, 1-ジオキソチアモルホリノー (2  
 ~ 4 C) アルコキシであり、かつ、この際、N 又は O 原  
 子に接していない  $\text{CH}_2$  (メチレン) 基を有する前記の  $\text{R}^1$   
 置換基のいずれかが場合により、前記の  $\text{CH}_2$  基の上に、  
 5 ヒドロキシ置換基を有する] で示される上皮成長因子受  
 容体の活性阻害作用を有するキナゾリン誘導体、その光  
 学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物  
 またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する (1)  
 または (3) または (5) に記載の予防及び／又は治療  
 10 薬、

(8) 一般式 (II)



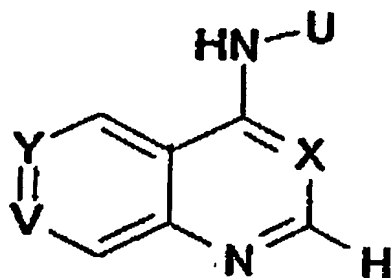
[式中、m は、1、2 または 3 であり；

15 各  $\text{R}^1$  は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ヒド  
 ロキシアミノ、カルボキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシカルボニ  
 ル、ニトロ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、シアノ、  
 トリフルオロメチル、 $(\text{R}^6)_2\text{N}$ -カルボニルおよびフェニル  
 -W-アルキル {ここで、W は、単結合、O、S および NH  
 20 より選択される。} より選択されるか；または、各  $\text{R}^1$  は、独  
 立に、シアノー  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキルおよび  $\text{R}^9$  {ここで  $\text{R}^9$   
 は、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^5\text{O}$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{N}$ 、 $\text{R}^7\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{R}^5\text{ONH}$ 、A お

よび  $R^5Y$  より選択され； $R^5$  は ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルであり； $R^6$  は、水素、または、 $R^5$  が同一または異なる  $R^5$  であり； $R^7$  は、 $R^5$ 、 $R^5O$  または  $(R^6)_2N$  であり； $A$  は、ピペリジノー、モルホリノ、ピロリジノおよび  $4-R^6$ -ピペリジン-1-イル、イミダゾール-1-イル、4-ピリドン-1-イル、カルボキシ- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル、フェノキシ、フェニル、フェニルスルファニル、( $C_2 \sim C_4$ ) -アルケニル、 $(R^6)_2-N$ -カルボニル- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルより選択され；および、 $Y$  は、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  より選択され； $R^5$ 、 $R^5O$  および  $(R^6)_2N$  のアルキル部分は、ハロまたは  $R^9$  {ここで、 $R^9$  は、上記定義した通りである。} であり、生成する基は、ハロまたは  $R^9$  で任意に置換されているが、ただし、窒素、酸素または硫黄原子およびもう1つのヘテロ原子は、同一の炭素原子に結合することができず、さらに、ただし、3個以下の“ $R^9$ ”単位が、 $R^1$  を占めてもよい；または、各  $R^1$  は、独立に、 $R^5$ -スルホニルアミノ、フタルイミド- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルスルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホニルアミノ、3-フェニルウレイド、2-オキシピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキシピロリジン-1-イル、および、 $R^{10}$ - ( $C_2 \sim C_4$ ) -アルカノイルアミノ {ここで、 $R^{10}$  は、ハロ、 $R^6O$ 、( $C_2 \sim C_4$ ) -アルカノイルオキシ、 $R^7C(=O)$ 、および  $(R^6)_2N$  より選択され； $R^1$  中の前記ベンズアミドまたはベンゼンスルホニルアミノまたはフェニルまたはフェノキシまたはアニリノまたはフェニルスルファニル置換基は、1個または2個のハロゲン、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、シアノ、メタンスルホニルまたは ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルコキシ置換基を任意に有してもよい。} より選択されるか；または、それらが結合する炭素と合わさったいずれか2つの  $R^1$  は、酸素、硫黄または窒素より選択される少なくとも1個ま

たは2個のヘテロ原子を含み、アルキル基およびアルコキシ  
 またはアルキルアミノ基のアルキル部分が、直鎖であっても  
 よく、または、少なくとも3個の炭素で構成される場合には、  
 分岐鎖または環式であってもよい5～8員環を含み； $R^2$ は、  
 5 水素、および、任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ )アルキルより  
 選択され； $n$ は、1または2であり、各 $R^3$ は、独立に、水  
 素、任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、任意に置換さ  
 れたアミノ、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたヒドロキ  
 シより選択され； $R^4$ は、アジド、または、 $R^{11}$ -エチニル{こ  
 10 こで、 $R^{11}$ は、水素、任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ )アルキ  
 ルであり、置換基は、水素、アミノ、ヒドロキシ、 $R^5O$ 、 $R^5NH$   
 および $(R^5)_2N$ より選択される。}である。}で示され  
 るキナゾリン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容さ  
 れる塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分  
 15 とする(1)または(3)または(5)に記載の予防及び／  
 又は治療薬、

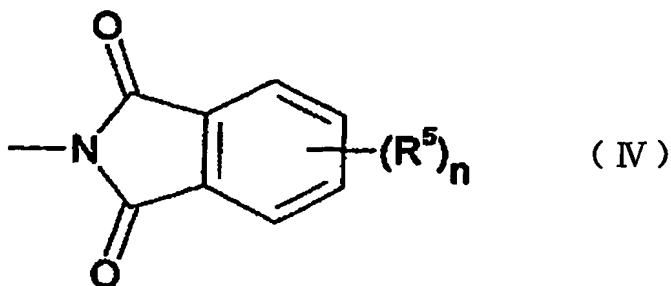
(9) 一般式 (III)



(III)

{式中、 $X$ はNまたはCHであり； $Y$ が $CR^1$ であって、 $V$

がNであるか；またはYがNであって、Vが $CR^1$ であるか；  
またはYが $CR^1$ であって、Vが $CR^2$ であるか；またはYが  
 $CR^2$ であって、Vが $CR^1$ であり； $R^1$ は $CH_3SO_2CH_2$   
5  $CH_2NHCH_2-Ar$ -基（ここで、Arはフェニル、フラ  
ン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、  
その各々は所望により1もしくは2個のハロ、 $C_{1-4}$ アルキ  
ルまたは $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を表  
し； $R^2$ は水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$   
10  $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノおよびジ[ $C_{1-4}$ アル  
キル]アミノからなる群から選択され；Uは $R^3$ 基で置換さ  
れ、かつさらに所望により独立に選択される少なくとも1個  
の $R^4$ 基で置換されていてもよいフェニル、ピリジル、3H  
-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニ  
ル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒ  
15 ドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,  
3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベン  
ゾトリアゾリル基を表し； $R^3$ はベンジル、ハロー、ジハロ  
ーおよびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、  
ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロー、  
20 ジハローおよびトリハロベンジルオキシならびにベンゼンス  
ルホニルからなる群から選択されるか；または $R^3$ はトリハ  
ロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表  
すか；または $R^3$ は下式の基を表し；  
(一般式 IV)



(式中、R<sup>5</sup>は各々独立にハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>1-4</sub>アルコキシから選択され；かつ、nは0～3である)

R<sup>4</sup>は各々独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、

C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミ

ノ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、C

$1-4$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、カル

ボキシ、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>

- 4 アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイ

ル、N、N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、シアノ、

ニトロおよびトリフルオロメチルである}、(ただし、下記化

化合物：(1-ペンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6

— ( 5 - ( ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ ) - メチル )

－フラン－2－イル）－ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン－

4-イル)-アミン;(4-ペンジルオキシフェニル)-(6

— ( 5 - ( ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ ) - メチル )

－フラン－2－イル）－ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン－

4-イル)-アミン;(1-ペンジル-1H-インダゾール-

5-イル) - (6 - (5 - ((2 - メタンスルホニル - エチル

アミノ) - メチル) - フラン - 2 - イル) - キナゾリン - 4

－イル）－アミン：（１－ベンジル－１Ｈ－インダゾール－５

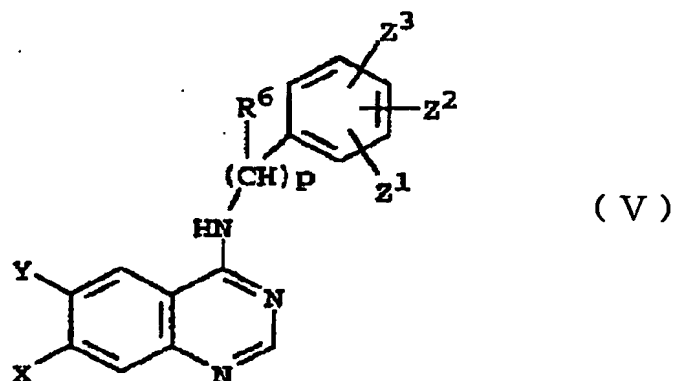
—イル) = (7 - (5 - ((2 - メタンホルホル - エチル

ミ ノ) - メチル) - フラン - 2 - イル) - キナゾリン - 4 -

イル) - アミン ; (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 -  
イル) - (6 - (5 - ((2 - メタンスルホニル - エチルアミ  
ノ) - メチル) - 1 - メチル - ピロール - 2 - イル) - キナ  
ゾリン - 4 - イル - アミン ; およびそれらの塩酸塩は除く。)

- 5      で示される上皮成長因子受容体の活性阻害作用を有するキナ  
ゾリン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、  
それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分として含  
有する (1) または (3) または (5) に記載の予防及び/  
又は治療薬、

10      (10) 一般式 (V)

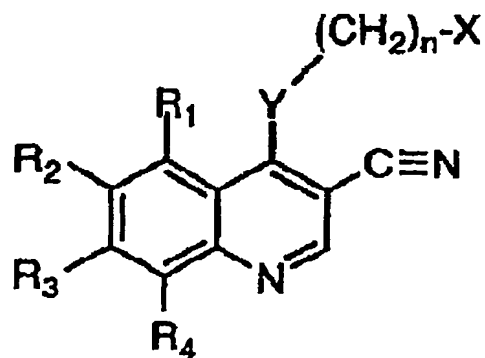


- 15      [式中、X は - D - E - F でありそして Y は -SR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NHR<sup>3</sup>  
または水素であるか、または X は -SR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NHR<sup>3</sup> または水  
素でありそして Y は - D - E - F であり ; D は -NR<sup>2</sup>-, -O-,  
-CHR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-NH-, -NR<sup>2</sup>-O-, -CHR<sup>2</sup>-O-, -CHR<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-, -NH-CHR<sup>2</sup>-,  
-O=CHR<sup>2</sup>-, -S-CHR<sup>2</sup>- であるか、または存在せず ; E は -CO-, -SO<sub>2</sub>-,  
-PO(OR<sup>2</sup>)- または -SO- であり ; F は -CR<sup>1</sup>=CHR<sup>5</sup>-, -C≡C-R<sup>5</sup>- ま  
20      たは -CR<sup>1</sup>=C=CHR<sup>5</sup> であり ; 但し、E が -SO- または -SO<sub>2</sub>- である  
場合、D は -NH-CHR<sup>2</sup>- または -O=CHR<sup>2</sup> ではなく ; R<sup>1</sup> は水素、ハ

- ロゲンまたは  $C_1-C_6$  アルキルであり ;  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピペリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピペラジニル、 $-(CH_2)_n-N_1$ -ピペラジニル [ $N_4-(C_1-C_6)$  アルキル]、 $-(CH_2)_n-N$ -ピロリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -イミダゾイル、 $-(CH_2)_n$ -イミダゾイル、 $-(CH_2)_n-N$ -モルホリノ、 $-(CH_2)_n-N$ -チオモルホリノ、 $-(CH_2)_n-N$ -ヘキサヒドロアゼピンまたは置換された  $C_1-C_6$  アルキルであり、ここで置換基は-OH、-NH<sub>2</sub>、または-NA-B から選択され、A および B は独立して、
- 10 水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-N$ -ピペリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピペラジニル、 $-(CH_2)_n-N_1$ -ピペラジニル [ $N_4-(C_1-C_6)$  アルキル]、 $-(CH_2)_n-N$ -ピロリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピリジニル、 $-(CH_2)_n$ -イミダゾイル、または  $-(CH_2)_n-N$ -イミダゾイルであり ;  $Z^1$ 、 $Z^2$  または  $Z^3$  は独立して、水素、ハロゲン、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_3-C_8$  シクロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_3-C_8$  シクロアルコキシ、ニトロ、 $C_1-C_6$  ペルフルオロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$  アシルオキシ、-NH<sub>2</sub>、 $-NH(C_1-C_6)$  アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$  アルキル)<sub>2</sub>、 $-NH(C_3-C_8)$  シクロアルキル)、 $-N(C_3-C_8)$  シクロアルキル)<sub>2</sub>、
- 15 ヒドロキシメチル、 $C_1-C_6$  アシル、シアノ、アジド、 $C_1-C_6$  チオアルキル、 $C_1-C_6$  スルフィニルアルキル、 $C_1-C_6$  スルホニルアルキル、 $C_3-C_8$  チオシクロアルキル、 $C_3-C_8$  スルフィニルシクロアルキル、 $C_3-C_8$  スルホニルシクロアルキル、メルカプト、 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_3-C_8$  シクロアルコキシカルボニル、 $C_2-C_4$  アルケニル、 $C_4-C_8$  シクロアルケニル、または  $C_2-C_4$  アルキニルであり ;  $R^5$  は水素、ハロゲン、 $C_1-C_6$  ペルフルオロアルキル、1,1-ジフルオロ ( $C_1-C_6$ ) アルキル、 $C_1-C_6$  アル
- 20
- 25

キル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピペリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -ピペラジ  
 ニル、 $-(CH_2)_n$ -ピペラジニル [ $N_4-(C_1-C_6)$ アルキル]、 $-(CH_2)_n-N$ -ピロリジ  
 ニル、 $-(CH_2)_n$ -ピリジニル、 $-(CH_2)_n-N$ -イミダゾイル、 $-(CH_2)_n-N$ -モルホリ  
 ノ、 $-(CH_2)_n$ -、  
 5  $N$ -チオモルホリノ、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-(C_1-C_6)$ 、 $N$ -ヘキサヒ  
 ドロアゼピン、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、  
 $-(CH_2)_n-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-1$ -オキソ( $C_1-C_6$ アルキル)、  
 カルボキシ、( $C_1-C_6$ )アルキルオキシカルボニル、 $N-(C_1-C_6)$   
 アルキルカルバモイル、フェニルまたは置換フェニルであり、  
 10 ここで置換フェニルは  $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  または単環式ヘテロアリール基から独立して選  
 択される 1 ~ 3 個の置換基を有することができ、そしてそれぞれの  $C_1-C_6$  アルキル基は  
 $-OH$ 、 $-NH_2$  または  $-NAB$  (ここで  $A$  および  $B$  は前述の定義を有する) で置換され  
 ることができ;  $R^6$  は水素または  $C_1-C_6$  アルキルであり; そ  
 15 して  $n$  は 1 ~ 4、 $p$  は 0 または 1 である] で示される上皮成  
 長因子受容体の活性阻害作用を有するキナゾリン誘導体、そ  
 の光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物  
 またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する (1) ま  
 たは (3) または (5) に記載の予防及び/又は治療薬、

20 (11) 一般式 (VI)



(VI)



[式中、Xは、所望により、1個またはそれ以上の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数3～7のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環

5 またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、アジド、炭素数1～6のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、

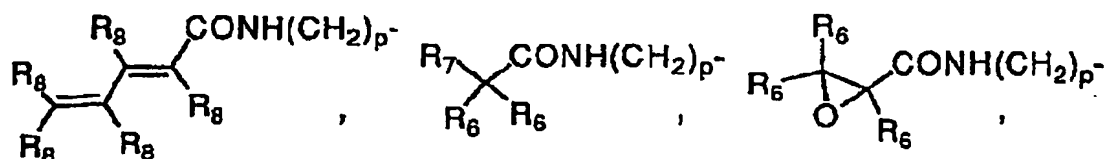
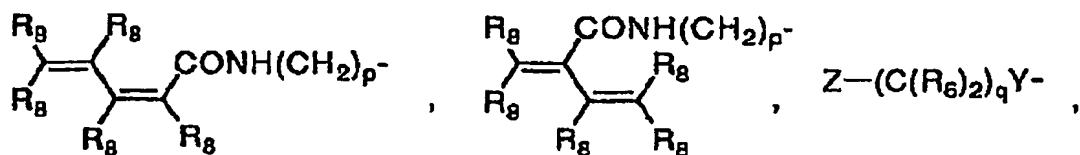
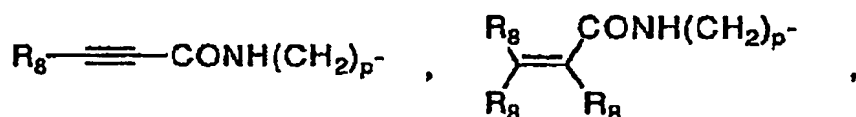
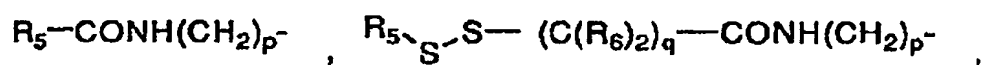
10 炭素数1～6のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数2～7のカルボアルコキシ、炭素数2～7のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、炭素数2～12のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数1～6

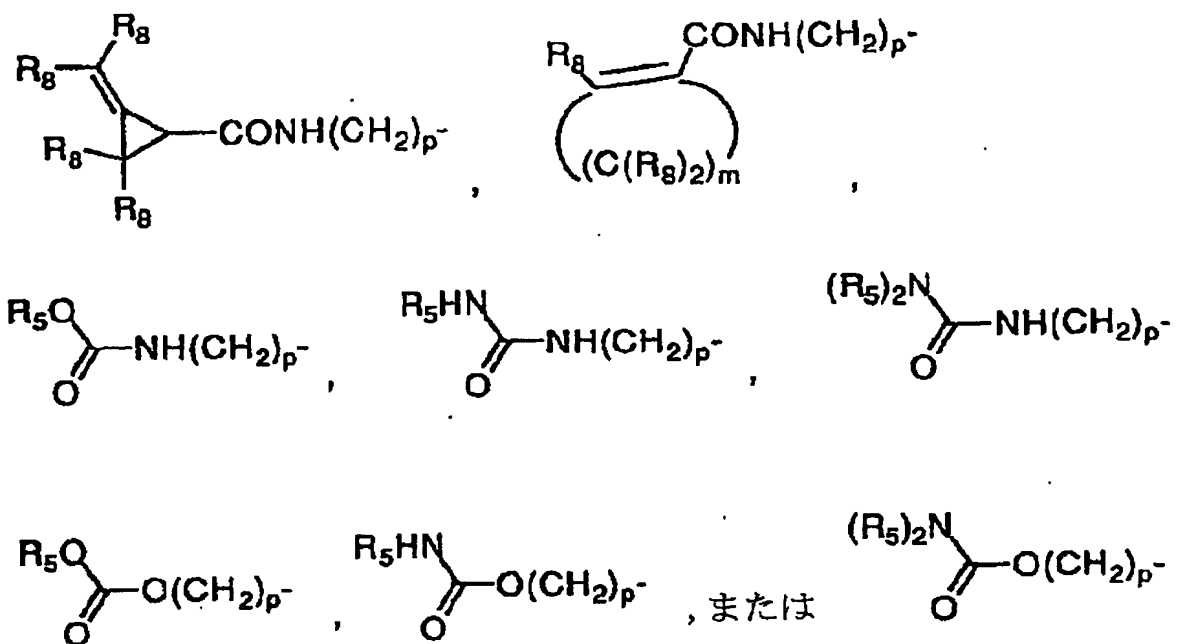
15 のアルカノイルアミノ、炭素数3～8のアルケノイルアミノ、炭素数3～8のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；nは、0～1；Yは、-NH-、-O-、

20 -S-または-NR-；Rは、炭素数1～6のアルキル；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数2～6のアルケニルオキシ、炭素数2～6のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数1～6のアルカノイルオキシ、炭素数3～8のアルケノイルオキシ、炭素数3～8のアルキノイルオキシ、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数4～9のア

25

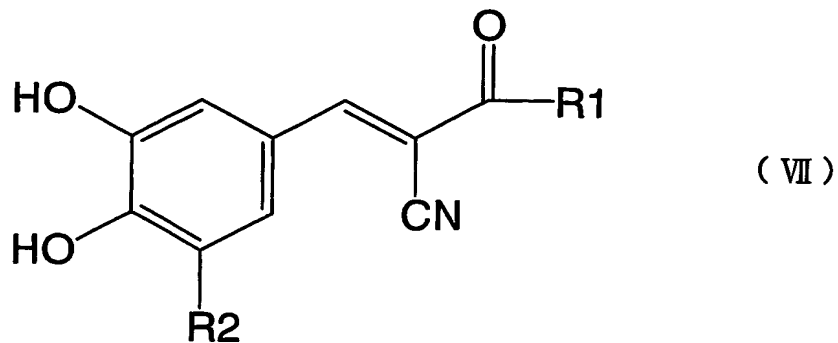
- ルケノイルオキシメチル、炭素数 4 ～ 9 のアルキノイルオキシメチル、炭素数 2 ～ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホンアミド、炭素数 2 ～ 6 のアルケニルスルホンアミド、炭素数 2 ～ 6 のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ～ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ～ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ～ 7 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ～ 14 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、



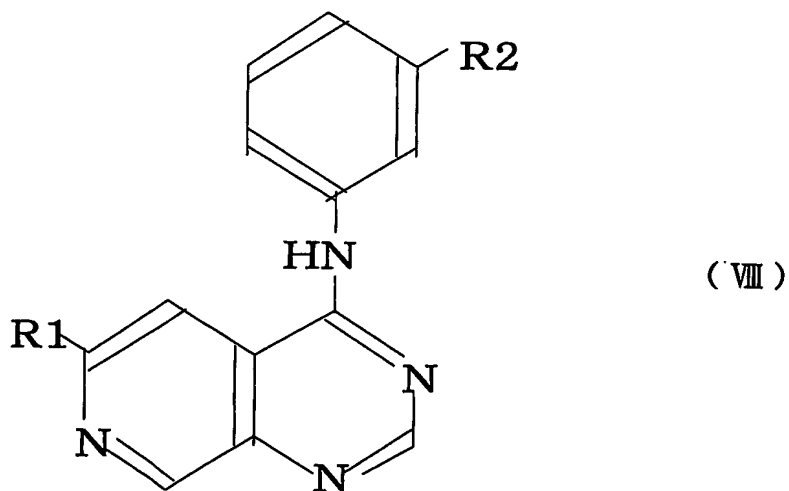


- 5  $\text{R}_5$  は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数 1 ～ 6
- 10 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル； $\text{R}_6$  は、水素、炭素数 1 ～ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ～ 6 のアルケニル； $\text{R}_7$  は、クロロまたはブromo； $\text{R}_8$  は、水素、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ～ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ～ 12 の N, N-
- 15 ジアルキルアミノアルキル、炭素数 4 ～ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ～ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ～ 18 の N, N-ジシク

ロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル(ここで、アルキル基は炭素数1~6)、ピペリジノ-N-アルキル(ここで、アルキル基は炭素数1~6)、N-アルキル-ピペリジノ-N-アルキル(ここで、各アルキル基は炭素数1~6)、炭素数3~11のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数1~6のヒドロキシアアルキル、炭素数2~8のアルコキシアアルキル、カルボキシ、炭素数1~6のカルボアルコキシ、フェニル、炭素数2~7のカルボアルキル、クロロ、フルオロまたはブロモ; Zは、アミノ、ヒドロキシ、炭素数1~6のアルコキシ、アルキルアミノ(ここで、アルキル部分は炭素数1~6)、ジアルキルアミノ(ここで、各アルキル部分は炭素数1~6)、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ(ここで、アルキル部分は炭素数1~6)またはピロリジノ;  $m = 1 \sim 4$ 、 $q = 1 \sim 3$  および  $p = 0 \sim 3$ ; 隣接する炭素原子上に位置する置換基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  または  $R_4$  のいずれかは、共に、二価の基  $-O-C(R_8)_2-O-$  であり得る] (ただし、Yが-NH-であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が水素であり、かつ  $n$  が0のとき、Xは2-メチルフェニルではない) で示される上皮成長因子受容体の活性阻害作用を有する化合物、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(1) または (3) または (5) に記載の予防及び/又は治療薬、(12) 一般式(VII)

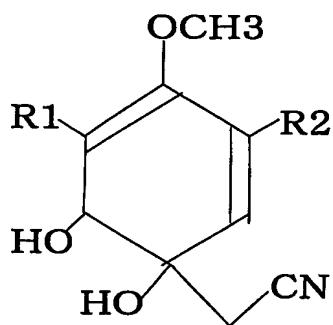


- 5 [式中 R<sub>1</sub> は水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基またはフェニルアミノ基等が好ましく、R<sub>2</sub> は水素、水酸基、ニトロ基または t-ブチル基等が好ましい]で示されるシンナムアミド誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする (1) または (3) または (5) に記載の予防及び／又は治療薬、
- 10 (13) 一般式 (VIII)



[式中 R1 は水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミド基、アルキルアミド基、アルケンスルフィン基またはアルケンオキシアミノ基等が好ましく、R2 はハロゲンまたはアセチレン基等が好ましい]で示されるピリドピリミジン誘導体、  
 5 その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする(1)または(3)または(5)に記載の予防及び／又は治療薬、  
 (14)一般式(IX)

10



(IX)

[式中 R1 及び R2 はハロゲンが好ましい]で示されるチロシン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする(1)または(3)または(5)に記載の予防及び／又は治療薬、  
 15 (15) 4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする(1)または(3)または(5)に記載の予防及び／又は治療薬、  
 20 (16) {4-(3-ブロモフェニル)アニリノ}-6,7-ジアミノキナゾリンその光学異性体、その薬学的に許容され

る塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする（１）または（３）または（５）に記載の予防及び／又は治療薬を提供する。

5 上記一般式で表される化合物は W096/33980、W096/30347、W099/35146、W097/38983、W098/43960 記載の方法により製造することができる。

## 図面の簡単な説明

### 第 1 図

10 上皮成長因子を新生児期に投与したラットにおいてプレパルスインヒビションが低下することを示した。第 3 図の為の対照群。

#### 符号の説明

15 白棒；健常コントロールラット（9 週齢）、点入り棒；認知行動異常ラット（9 週齢）、\*；有意な変化。

### 第 2 図

上皮成長因子を新生児期に投与したラットにおいてプレパルスインヒビションが低下することを示した。第 4 図の為の対照群。

20 符号の説明

白棒；健常コントロールラット（9 週齢）、点入り棒；認知行動異常ラット（9 週齢）、\*；有意な変化。

### 第 3 図

25 上皮成長因子を新生児期に投与したラットにのみで上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与により、プレパルスインヒビションの低下が改善することを示した。

#### 符号の説明

白棒；生理食塩水を投与した健常コントロールラット、点

入り棒；化合物 A 投与した健常コントロールラット、網掛け棒；生理食塩水を投与した認知行動異常ラット、黒棒；化合物 A を投与した認知行動異常ラット、\*；有意な変化。

#### 第 4 図

- 5 上皮成長因子を新生児期に投与したラットにのみで上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与により、驚愕プレパルスインヒビション異常が改善することを示した。

#### 符号の説明

- 10 白棒；生理食塩水を投与した健常コントロールラット、点入り棒；化合物 B 投与した健常コントロールラット、網掛け棒；生理食塩水を投与した認知行動異常ラット、黒棒；化合物 B を投与した認知行動異常ラット、\*；有意な変化。

#### 第 5 図

- 15 上皮成長因子を新生児期に投与したラットでラテントインヒビションの異常な強化が生じることを示した。コントロール動物での条件行動回避率のラテントインヒビション（上の図）。認知行動異常動物での条件行動回避率のラテントインヒビション（下の図）。

#### 符号の説明

- 20 白丸；プレコンディショニングありの動物、黒丸；プレコンディショニングなしの動物、\*；有意な変化。

#### 第 6 図

- 25 上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による、プレコンディショニングによるラテントインヒビション異常の改善効果を示した。コントロール動物での上皮成長因子受容体活性阻害剤化合物 A の効果（上の図）。認知行動異常動物での上皮成長因子受容体活性阻害剤化合物 A の効果（下の図）。

#### 符号の説明



白丸；生理食塩水投与された動物、黒丸；化合物 A を投与された動物。

第 7 図

5 上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による、プレコンディショニングによるラテントインヒビション異常の改善効果を示した。コントロール動物での上皮成長因子受容体活性阻害剤化合物 B の効果（上の図）及び認知行動異常動物での上皮成長因子受容体活性阻害剤化合物 B の効果（下の図）。

符号の説明

10 丸；生理食塩水投与された動物、四角；化合物 B を投与された動物。

第 8 図

15 上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による、メタンフェタミン誘導性の運動量亢進に対する改善効果を示した。メタンフェタミン投与後 1 時間してからの 1 時間あたりの垂直運動量（上の図）。1 時間あたりの水平運動量（下の図）。

符号の説明

白丸；化合物 A を投与されたコントロールラット、黒丸；化合物 A を投与された認知行動異常ラット、\*；有意な変化。

20 第 9 図

P C P を新生児期に投与したラットにおいてプレパルスインヒビションが低下することを示した。図 10 の為の薬物投与前の状況（対照群）。

符号の説明

25 白棒；健常コントロールラット（8 週齢）、黒棒；認知行動異常ラット（8 週齢）、\*；有意な変化。

第 10 図

P C P を新生児期に投与したラットで上皮成長因子受容体

の活性阻害剤投与により、85dBでのプレパルスインヒビションの低下が改善することを示した。

#### 符号の説明

白棒；生理食塩水を投与した健常コントロールラット、黒棒；化合物A投与した健常コントロールラット、点入り棒；生理食塩水を投与した認知行動異常ラット、チェック棒；化合物Aを投与したPCP誘発性認知行動異常ラット、\*；有意な変化。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

上皮成長因子受容体の活性阻害剤は、生理条件下で上皮成長因子受容体の活性を阻害する薬剤である。例えば上皮成長因子受容体に結合することでリガンドと受容体間の結合を阻害する中和抗体などのリガンド中和剤、上皮成長因子の受容体結合に直接作用するリガンド結合阻害剤、上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼに対する酵素阻害剤などであるがそれらに限定されるものではない。

上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ酵素阻害剤としてはアルファシアノー3,4-ジヒドロキシシンナミド化合物 (alpha-cyano-(3,4-dihydroxy)-cinnamic acid) の誘導体が知られている。これらの物質は上皮成長因子受容体とリガンドの結合を阻害する、もしくはチロシンキナーゼ活性を阻害することで上皮成長因子の活性を阻害すると考えられている (Ben-Bassat H, et al.; Curr Pharm Des. 6:p933-942 (2000))。

上皮成長因子の受容体活性阻害剤としては4-フェニルアミノキナゾリン (quinazoline) の誘導体が知られている。近年、肺がんの抗がん剤として2002年日本で認可されて注

目されているゲフィニチブもこのキナゾリン誘導体である (Fry, D. W. Anti-Cancer Drug Design 15; p. 3-16, (2000))。

5      そのほかには、天然のプロモチロシン誘導体である (+) ア  
エロプィシニン-1 (aeroplysin-1) (Rodriguez-Nieto S,  
et al.; FASEB J. 16: p261-263 (2002)) や ATP 類縁体であ  
る 4 - [(3 - フェニル) アミノ] ピリドピリミジン誘導体  
(Smaill J. B., et al.; J. Med. Chem. 42; p1803 (1999))  
10      があり、これらの物質も上皮成長因子受容体のチロシンキナ  
ーゼ活性を阻害することで上皮成長因子の活性を阻害すると  
考えられている。

上記のキナゾリン誘導体、シンナミド誘導体、チロシン誘  
導体、ピリドピリミジン誘導体を含め、特に好適な上皮成長  
因子受容体の活性阻害剤の具体例としては次の化合物および  
その修飾化合物、またその製薬学的に許容される酸付加塩類  
15      が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

[ (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) メチレン ] - プロパン  
ジニトリル (Gazit et al., Science 242; p933 (1988))、(E)  
- 2 - シアノー 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 2  
- プロペナミド (Yaish et al., Science 242; p933 (1988))、  
20      (E) - 2 - シアノー 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル)  
- 2 - プロペンチオアミド (Yaish et al., Science 242; p 933  
(1988))、(E) - 2 - シアノー 3 - { 3, 4 - ジヒドロキシ  
フェニル - N - (フェニルメチル) } - 2 - プロペナミド  
(Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p1896 (1991))、(E) -  
25      2 - シアノー 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N -  
フェニル - 2 - プロペナミド (Gazit et al., J. Med. Chem.  
34; p 1896 (1991))、(E) - 2 - シアノー 3 - (3, 4 - ジ

- ヒドロキシフェニル) - N - (3 - フェニルプロピル) - 2 -  
プロペナミド (Gazit et al., J. Med. Chem. 34: p 1896  
(1991)), (E) - 2 - シアノー 3 - (3, 4 - ジヒドロキシ  
フェニル) - N - (3 - フェニルブチル) - 2 - プロペナミ  
5 ド (Gazit et al., J. Med. Chem. 34; p1896 (1991)), (E)  
- 2 - シアノー 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N  
- (1 - フェニルエチル) - 2 - プロペナミド (Gazit et al.,  
J. Med. Chem. 34; p1896 (1991)), (E) - (R) - 2 - シア  
ノー 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - (1 - フェ  
10 ニルエチル) - 2 - プロペナミド (Gazit et al.,  
J. Med. Chem. 34; p1896 (1991)), N - (3 - クロロフェニル)  
- 6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリン (Levitzki and Gazit,  
Science 267; p1783 (1995)), 4 - (3 - ブロモアニリノ)  
- 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (Fry et al Science 265;  
15 p1093 (1994)), 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ)  
- 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルフォリノプロポキシ) キナ  
ゾリン (Gibson, K. H. et al.; Bioorganic Med. Chem. Lett.  
7; p2723 (1997)), { 4 - (3 - ブロモフェニル) アニリノ }  
- 6, 7 - ジアミノキナゾリン (Rewcastle, G. W. et al. J.  
20 Med. Chem. 39; p918 (1996)), { 8 - (3 - ブロモフェニル)  
アミノ } - 3 - メチル - 3 H イミダゾ [4, 5 ガンマ] - キ  
ナゾリン (Rewcastle, G. W. et al. J. Med. Chem. 39; p918  
(1996)), { 8 - (3 - ブロモフェニル) アミノ } - 1 H - イ  
ミダゾ [4, 5 ガンマ] - キナゾリン (Rewcastle, G. W. et al.  
25 J. Med. Chem. 39; p918 (1996)), { 4 - (3 - ブロモフェニ  
ル) アミノ } - 6, 7 - ジエトキシキナゾリン (Bridges, A. J.  
et al. J. Med. Chem. 39; p267 (1996)), { 4 - (3 - ブロ

モフェニル)アミノ}-6-アクリルアミドキナゾリン(Fry, D. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95; p12022 (1998)), {4-(3-ブロモフェニル)アミノ}-6-プロピオニルアミドキナゾリン(Fry, D. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95; p12022 (1998)), (+)アエロプリシニン((+)-Aeroplysin-1) C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (Koulman, A. et al. J. Nat. Prod. 59; p591 (1996)), 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-{6-メチルアミノ-ピリド}[4, 5-e]ピリミジン(Cunnick, J.M. et al. J. Biol. Chem. 273, p14468 (1998)), 4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-{5, 6-ジメチル-パイロロ[3, 4-e]}ピリミジン(Traxler, P. M. et al., J. Med. Chem 39; p2285 (1996)), 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-{6-クロロプロペオニル-ピリド}[4, 5-e]ピリミジン(Smaill, J. B. et al., J. Med. Chem. 43: p3199 (2000)), 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-{6-エチレンスルフィノ-ピリド}[4, 5-e]ピリミジン(Smaill, J. B. et al., J. Med. Chem. 43: p3199 (2000)), アルファシアノーベータヒドロキシベータメチル-N-(2, 5-ジブロモフェニル)プロペンアミド(Mahajan, S., et al. J. Biol. Chem. 274; p9587 (2000)), {5-アミノ-[(N-2, 5-ジヒドロキシベンジル)-N'-2-ヒドロキシベンジル]サリサイリック酸; Laven dusin A (Hu, D. E. and Fan, T. P., Br. J. Pharmacol. 114; p262 (1995))}.

25 上皮成長因子受容体の活性阻害剤が精神疾患の治療に有効であるかを証明するためには、精神疾患の動物モデルに上記化合物を投与することにより、当該モデルの精神疾患症状が

改善されることを示せば良い。

5 精神疾患統合失調症/認知障害の動物モデルとしては例えばディゾシルピン (MK-801) 誘発運動亢進モデル、アポモルヒネ誘発プレパルスインヒビション異常モデルがあるがこれらに限定されるわけではない。ディゾシルピン (MK-801) 誘発運動亢進モデルにおいては精神疾患症状として運動量の亢進が認められる。この動物に上皮成長因子受容体の活性阻害剤を投与することにより、運動量の亢進が抑制されれば、上皮成長因子受容体の活性阻害剤が精神疾患の治療において有効であることを示すことが出来る。

10 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を精神病の予防・治療剤として使用する場合、常套手段に従って製剤化し、経口的または非経口的に投与することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤、無菌性溶液、懸濁液剤などとすることができる。このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは温血動物 (例えば、マウス、ラットなど) に対して投与することができる。該化合物またはその塩の投与量は、例えば経口投与する場合、該化合物の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、一般的に成人 (体重 60 kg として) においては、一日につき該化合物を約 0.1 ~ 1000 mg、好ましくは約 1.0 ~ 500 mg、より好ましくは約 50 ~ 200 mg 投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例えば、注射剤の形で通常成人 (60 kg として) に投与する場合、一日につき該化合物を約 0.01 ~ 300 mg 程度、好ましくは約 0.1 ~ 200 mg 程度、より好ましくは約 0.1 ~ 10 mg 程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60 kg 当たりに換算した量を投与

することができる。

本発明の治療薬を経口的に投与する代わりに、直接脳内に投与する事も可能である。脳内直接投与では、上皮成長因子受容体の活性阻害剤の作用が脳内に限局されるため、これまでの抗癌治療でみられたような全身性の副作用は回避できるとともに、脳血液関門の通過能を考慮せずに投薬、治療が実施できる。脳内への直接投与には、ミニポンプを用いた脳室内投与や脳脊髄液中への注射等が用いられる。たとえば、人の脳重を換算して上皮成長因子受容体親和性  $K_i = 25 \text{ pM}$  を有する {4-(3-プロモフェニル)アニリノ}-6,7-ジアミノキナゾリン (PD 153035) の場合には、1日あたり 5 mg 以上の投与が望ましい。

#### 実施例

以下に本発明を実施例で具体的に説明するが、これはその代表例を示すものであって、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

特願 2000-309042 記載の方法にしたがって、上皮成長因子を新生児ラットの皮下投与することで、統合失調症患者に見られるのと同じ認知行動異常を呈する動物を作製した。このモデル動物を用い、統合失調症患者でも共通に測定できるテストで各種認知行動能力を評価した(椎木康之、森本敏彦、分子精神医学 1 ; p 369 - 399 (2001))。

この上皮成長因子投与モデル動物は測定することができるいくつかの特徴を示す、たとえばプレパルスインヒビションで検査できるゲーティングの異常、ソーシャルインタラクシオンテスト等で検査できる社会性行動の低下、ラテントイン

ヒビションテストで検査できる記憶固執性の変化、ワーキングメモリーの低下である (Futamura, T. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 32; セッション 291.1(2002)、Sotoyama, H., et al., Soc. Neurosci. Abstr. 32; セッション 496.20 (2002))。

この認知行動異常動物を用いて、上皮成長因子受容体の活性阻害剤がこれらの認知行動異常性を改善に役立つかどうかを明らかにするため、以下の実験を行った。

(実験1) プレパルスインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果

SD ラット (日本 SLC) を使用した。組み替え上皮成長因子 (ヒゲタ醤油社) 及びコントロールとしてのチトクローム-C (Sigma 社製) を生理食塩水に溶解させて用いた。ラットに生後2日目より1日おきに計5回 (生後10日まで)、頸部に体重1g当たり1.75マイクログラムの上記試薬を皮下投与した。

生後3週より小動物驚愕反応測定装置 (San Diego Instruments) にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビションを測定した。驚愕反応を誘発する感覚刺激として、音刺激 (120 dB) を用い、プレパルス刺激として環境騒音 (バックグラウンドノイズ) レベルより 5、10 または 15 デシベル高い音圧の刺激 (75、80、85 dB) を用いた。その100 ミリ秒後に、音圧が 120 デシベルのパルス刺激を与えた。120 dB 単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比をプレパルスインヒビション (PPI) とした。この PPI は統合失調症患者で低下することが知られている (Geyer, M.A. et al. Psychopharmacology (Berl), 156:



p117-154 (2001))。測定した生後 8 週について、上皮成長因子投与群は ANOVA 検定で P P I の低下 ( $P < 0.05$ ,  $N = 5$ ) を示した (第 1 図、第 2 図)。

5 上皮成長因子もしくはチロクローム c (コントロール) の乳幼児投与が施された SD ラット (日本 SLC) 生後 5 6 - 6 6 日齢を使用した。{ 4 - ( 3 - ブロモフェニル ) アニリノ } - 6 , 7 - ジアミノキナゾリン (以下化合物 A と略記する) 及び 4 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ ) - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルフォリノプロポキシ ) キナゾリン (以下化合物 B と略記する) は D M S O に溶解し、生理食塩水で 10 10 倍に希釈して用いた。コントロールには同濃度の D M S O の生理食塩水溶液を使用した。

15 麻酔をかけたラットの頭蓋骨のプレグマから 0 . 3 m m 前方、1 . 2 m m 側方に歯科用ドリルで穴をあけ、深さ 4 . 5 m m の位置に 2 8 ゲージのカニューレを埋め込み、歯科用セメント等を用いて固定した。カニューレの端に、プラスチックチューブを接続し、浸透圧ポンプ ( 2 5 0 マイクロリッター容量 (Alzet モデル 2 0 0 2 , Alza 社製 ; 14 日間持続投与) に連結させ、そのポンプを、ラットの背中の皮下に挿入した。

20 なお、浸透圧ポンプに、あらかじめ化合物 A もしくは化合物 B ( 1 ミリグラム / m l ) または、同濃度の D M S O 溶液で充填しておいた。頭皮を縫合後、手術用クリップで留めて外科手術からの回復を待った。

25 投与開始後 7 日に小動物驚愕反応測定装置 (San Diego Instruments) にて 8 5 d B のプレパルス音の条件でプレパルスインヒビションを測定した。その結果、上皮成長因子受容体の活性阻害剤である化合物 A 及び化合物 B を脳室内に投与した認知行動異常動物群では、溶媒のみ投与した動物群に比べ、プレパルスインヒビションの低下が有意に改善し (化合

物 A ;  $P=0.011$ 、 $N=5$ 、化合物 B ;  $P=0.032$ 、 $N=5$ )、コントロール動物のプレパルスインヒビションの程度と有意な差が見られなくなった (化合物 A ;  $P=0.87$ 、 $N=5$ 、化合物 B ;  $P=0.54$ 、 $N=5$ ) (第 3 図、第 4 図)。なお、健常コントロールラットへの化合物 A 及び化合物 B の投薬はプレパルスインヒビションに影響を与えなかった。この結果は、統合失調症などの精神病患者に見られるプレパルスインヒビションに代表される知覚ゲート反応の障害の改善に、これら上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

## 実施例 2

(実験 2) ラテントインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果

実施例 1 の記載の方法で、ラットに上皮成長因子を投与して認知行動異常を呈するモデル動物を得た。テスト時 (6 - 8 週齢) のラットに 2 方向条件回避行動装置 (室町機械) を使って、「80 dB の音、および光の点滅を条件刺激とし、電気ショック (0.6 mA、10 秒) 非条件刺激としてラットに、隣の部屋に移動するという課題を学習させた。連続してこの課題を 10 - 50 秒間隔 (ランダム) に 10 回の 6 セッション (計 60 回) 繰り返し、条件刺激に対するその正解反応率を持って学習能力を判定した。

実施例 1 記載の認知行動異常ラットは、この学習課題そのものでは正常な学習能力を示した (第 5 図上; 黒丸)。これは文献 (Futamura, T. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 32; セッション 291.1 (2002)) 及び文献 (Sotoyama, H., et al., Soc. Neurosci. Abstr. 32; セッション 496.20 (2002)) で報告の通りである。

しかし、あらかじめこのテスト学習課題の前に、電気ショ

ックを与えない条件で、コントロールラットに条件刺激である音と光を与えておく（プレコンディショニング）、その後実施した条件回避行動の学習が阻害された（第5図上；白丸）。これが前学習により後の認知学習が阻害される効果、いわゆるラテントインヒビションである（Russig H. et al. Neuropsychopharmacology 26: p765-777 (2002)）。

一方、このプレコンディショニングを、実施例1記載の認知行動異常ラットに実施した場合、コントロール動物に比べより強く、類似の新規課題に対する条件回避行動の学習が阻害され、この認知行動異常ラットでは第2セッション以降で25%を上回る強い条件回避率の低下が生じた（第5図下；白丸）。一般にこれは動物の病的な固執性に由来すると考えられる。このような固執性は幻覚誘発剤であるコカインなどでも引き起こされる（Murphy, C. A. et al. Behav Pharmacol. 12: p13-23 (2001)）。

上皮成長因子受容体の活性阻害剤化合物A及び化合物Bを実施例1記載の認知行動異常ラット、もしくは健常コントロールラットに実施例1にある方法で投薬した。健常コントロールラット、実施例1記載の認知行動異常ラット、ともに条件回避行動の学習が改善された（第6図、第7図）。特に、条件回避行動の学習におけるラテントインヒビションが強くなっていたこの認知行動異常ラットにおいて、上皮成長因子受容体の活性阻害剤の効果はより顕著であり（第6図下黒丸、第7図下黒四角）、正常コントロールの学習能に匹敵するレベルに改善していた（第6図上白丸、第7図上白四角）。

結果、化合物A及び化合物Bの投薬により、当初認知行動異常ラットで見られたラテントインヒビション異常な増強が

改善されることが判明した（化合物 A ;  $P=0.018$ 、 $N=5$ 、化合物 B ;  $P=0.041$ 、 $N=5$ ）（第 6 図、第 7 図）。この結果は、統合失調症などの精神病患者に見られるような認知学習障害の改善に、上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

### 実施例 3

（実験 3）メタンフェタミン誘発運動量亢進に対する上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果

実施例 1 記載の方法で、新生児ラットに上皮成長因子を投与して認知行動異常を呈するモデル動物を得た。投与終了後約 6 週間後に、この認知行動異常ラットと健常コントロールラットに覚せい剤であるメタンフェタミン（ $2 \text{ mg/Kg}$  体重）を 5 日間、毎日連続投与し、覚せい剤精神病状態を再現した。メタンフェタミン投与後 1 時間の時点で、ドーパミン機能と関連性のあるといわれる運動量テストを 1 日、3 日、5 日目に行い、メタンフェタミンの薬効を評価した。新規環境の約  $50 \text{ cm}$  四方の箱にラットをいれた後、その運動量を 60 分間ビデオテープとそれに連動した行動量解析システム（メッドアソシエーツ社）を用い、総垂直運動量（第 8 図上）と総水平運動量（第 8 図下）を数値化した。

実施例 1 に記載の方法で上皮成長因子受容体の活性阻害剤化合物 A を健常コントロールラットに脳室内投与しても顕著な効果がなかった。メタンフェタミンを投薬するにしたがい垂直行動量、水平運動量ともに日増しに増加し、逆耐性現象、いわゆる覚せい剤中毒症状が出現した（白丸）。しかし、実施例 1 の方法で化合物 A をこの認知行動異常ラットに投薬すると、慢性メタンフェタミン誘発性の異常運動量増加（逆耐性現象）が阻害された（黒丸）（水平運動量  $P=0.017$ ； 垂直行

動量  $P=0.022$ 、 $N=5$ ；  $T$  検定)。この結果は、精神病患者に見られる行為障害の改善に上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

#### 実施例 4

5 C. Wang らの方法の変法により、NMDA 受容体の阻害剤であるフェンサイクリジン (PCP) を新生児ラットの皮下連続投与することで、統合失調症患者に見られるのと同じ認知行動異常を呈する動物を作製した (C. Wang et al., Neuroscience 107, 535-550, 2001)。このモデル動物を用い、  
10 統合失調症患者でも共通に測定できるテストで各種認知行動能力を評価した (椎木康之、森本敏彦、分子精神医学 1 ; p 369 - 399 (2001))。

この PCP 投与モデル動物は測定することができるいくつかの特徴を示す、たとえばプレパルスインヒビションで検査できるゲーティングの異常、ソーシャルインタラクショントテスト  
15 等で検査できる社会性行動の低下、運動量の上昇であり、従来より統合失調症のモデル動物であると位置づけられている (J. Samba et al., Synapse 40, 11-18, 2001)。

この統合失調症のモデル動物を用いて、上皮成長因子受容体の活性阻害剤が、他の統合失調症モデルにも、一般性をもって有効かどうかを明らかにするため、以下の実験を行った。

(実験 4) プレパルスインヒビション異常の上皮成長因子受容体の活性阻害剤投与による改善効果

25 SD ラット (日本 SLC) を使用した。フェンサイクリジン及びコントロールとしての生理食塩水を用いた。ラットに生後 2 日目より 1 日おきに計 7 回 (生後 14 日まで)、頸部に体重 1g 当たり 10 マイクログラムの上記試薬を皮下投与した。

生後 3 週より小動物驚愕反応測定装置 (San Diego Instruments) にて驚愕反応強度およびプレパルスインヒビシ

5 ヨンを測定した。驚愕反応を誘発する感覚刺激として、音刺激（120 dB）を用い、プレパルス刺激として環境騒音（バックグラウンドノイズ）レベルより 5、10 または 15 デシベル高い音圧の刺激（75、80、85 dB）を用いた。その  
10 100 ミリセコンド後に、音圧が 120 デシベルのパルス刺激を与えた。120 dB 単独の時の驚愕反応とプレパルスを組み合わせた時の反応比をプレパルスインヒビション（PPI）とした。この PPI は統合失調症患者で低下することが知られている（Geyer, M. A. et al. Psychopharmacology (Berl), 156: p117-154 (2001)）。測定した生後 8 週について、PCP 投与群は、コントロールラットに比べて ANOVA 検定で PPI の低下（ $P < 0.05$ 、 $N = 5$ ）を示した（図 9）。

15 PCP もしくはチロクローム c（コントロール）の新生仔投与が施された SD ラット（日本 SLC）生後 56 - 66 日齢を使用した。{4 - (3 - プロモフェニル) アニリノ} - 6, 7 - ジアミノキナゾリン（PD 153035；化合物 A）は DMSO に溶解し、生理食塩水で 10 倍に希釈して用いた。コントロールには同濃度の DMSO の生理食塩水溶液を使用した。

20 麻酔をかけたラットの頭蓋骨のプレグマから 0.3 mm 前方、1.2 mm 側方に歯科用ドリルで穴をあけ、深さ 4.5 mm の位置に 28 ゲージのカニューレを埋め込み、歯科用セメント等を用いて固定した。カニューレの端に、プラスチックチューブを接続し、浸透圧ポンプ（250 マイクロリッター容量（Alzet モデル 2002, Alza 社製；14 日間持続投与）に連結させ、そのポンプを、ラットの背中の皮下に挿入した。なお、浸透圧ポンプに、あらかじめ化合物 A（1 ミリグラム/ml）または、同濃度の DMSO 溶液で充填しておいた。頭皮を縫合後、手術用クリップで留めて外科手術からの

25

回復を待った。

投与開始後 7 日に小動物驚愕反応測定装置 (San Diego Instruments) にて 85 dB のプレパルス音の条件でプレパルスインヒビションを測定した。その結果、上皮成長因子受容体の活性阻害剤である化合物 A を脳室内に投与した PCP 誘発性認知行動異常動物群では、その化合物 A 投与前の状態に比べ、プレパルスインヒビションの低下が有意に改善した (P=0.011、N=5) (図 10)。なお、健常コントロールラットへの化合物 A の投薬はプレパルスインヒビションに影響を与えなかった。この結果は、単に上皮成長因子の新生仔投与モデルだけではなく、より一般性をもって、統合失調症などの精神病患者に見られるプレパルスインヒビションに代表される知覚ゲート反応の障害の改善に、これら上皮成長因子受容体の活性阻害剤が有効であることを示している。

#### 産業上の利用可能性

本発明は、上皮成長因子受容体の活性を阻害等することにより統合失調症等の症状を改善することを明らかにし、新たな統合失調症等の予防又は治療薬を提供することにより、統合失調症治療のために有用である。

なお、本出願は、特願 2003-34396 号を優先権主張して出願されたものである。

## 請求の範囲

1. 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する精神病の予防及び／又は治療薬。

5

2. 上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮成長因子の結合阻害である請求項 1 に記載の予防及び／又は治療薬。

10 3. 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する統合失調症の予防及び／又は治療薬。

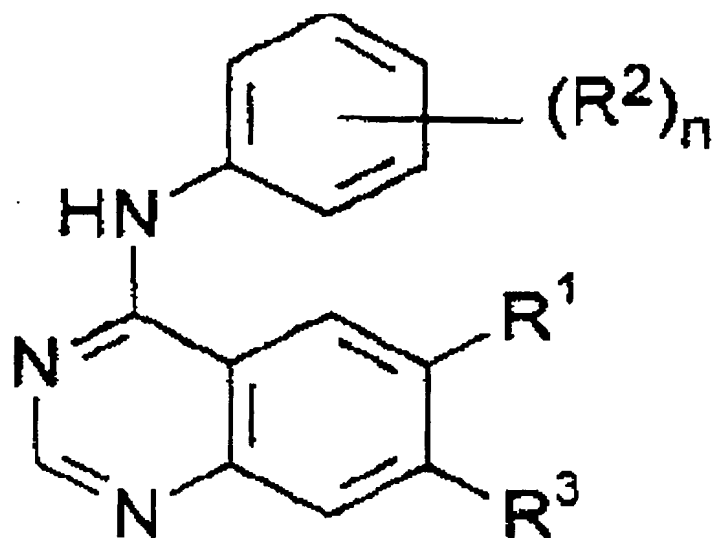
15 4. 上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮成長因子の結合阻害である請求項 3 に記載の予防及び／又は治療薬。

5. 上皮成長因子受容体の活性阻害剤を有効成分として含有する認知機能障害の予防及び／又は治療薬。

20 6. 上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮成長因子の結合阻害である請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

7. 一般式 (I)





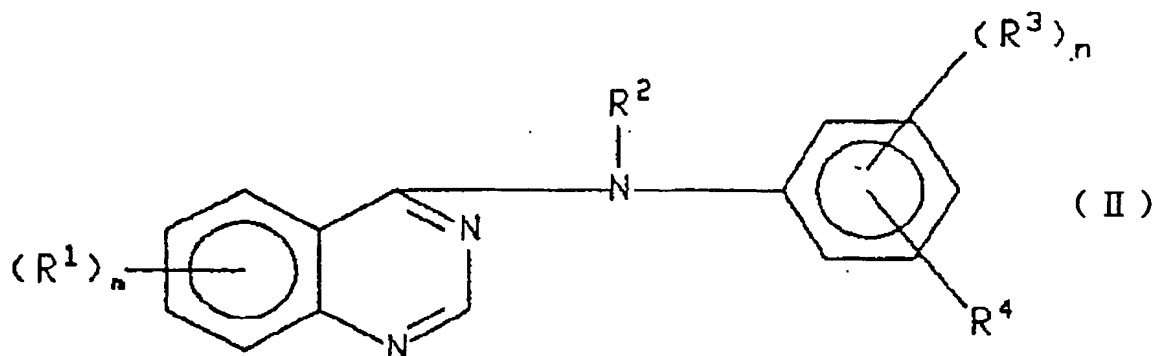
(I)

[式中、 $n$ は1、2又は3であり、かつ $R^2$ はそれぞれ無関係に、ハロゲン、トリフルオロメチル又は(1～4C)アルキルであり； $R^3$ は(1～4C)アルコキシであり；かつ $R^1$ はジ-[(1～4C)アルキル]アミノ-(2～4C)アルコキシ、ピロリジン-1-イル-(2～4C)アルコキシ、ピペリジノ-(2～4C)アルコキシ、モルホリノ-(2～4C)アルコキシ、ピペラジン-1-イル-(2～4C)アルコキシ、4-(1～4C)アルキルピペラジン-1-イル-(2～4C)アルコキシ、イミダゾール-1-イル-(2～4C)アルコキシ、ジ-[(1～4C)アルコキシ-(2～4C)アルキル]アミノ-(2～4C)アルコキシ、チアモルホリノ-(2～4C)アルコキシ、1-オキソチアモルホリノ-(2～4C)アルコキシ又は1,1-ジオキソチアモルホリノ-(2～4C)アルコキシであり、かつ、この際、N又はO原子に接していない $CH_2$ (メチレン)基を有する前記の $R^1$ 置換基のいずれかが場合により、前記の $CH_2$ 基の上に、ヒドロキシ置換基を有する]で示される上皮成長因子受容体の活

性阻害作用を有するキナゾリン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 または請求項 3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

5

# 8. 一般式 (II)



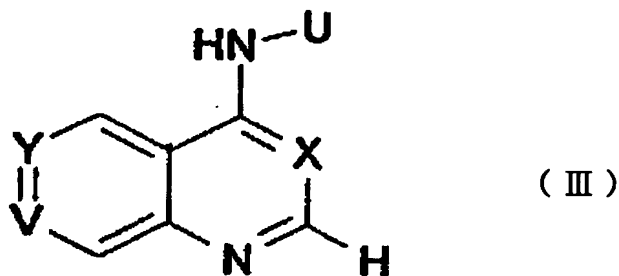
[式中、m は、1、2 または 3 であり；

- 10 各  $R^1$  は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシカルボニル、ニトロ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、 $(R^6)_2N$ -カルボニルおよびフェニル-W-アルキル {ここで、W は、単結合、O、S および NH より選択される。} より選択されるか；または、各  $R^1$  は、独立に、シアノ- $(C_1 \sim C_4)$  アルキルおよび  $R^9$  {ここで  $R^9$  は、 $R^5$ 、 $R^5O$ 、 $(R^6)_2N$ 、 $R^7C(=O)$ 、 $R^5ONH$ 、A および  $R^5Y$  より選択され； $R^5$  は  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり； $R^6$  は、水素、または、 $R^5$  が同一または異なる  $R^5$  であり；
- 20  $R^7$  は、 $R^5$ 、 $R^5O$  または  $(R^6)_2N$  であり；A は、ピペリジノー、モルホリノ、ピロリジノおよび 4- $R^6$ -ピペリジニン-1-イル、イミダゾール-1-イル、4-ピリドン-1-イ

- ル、カルボキシ- ( $C_1 \sim C_4$ ) -アルキル、フェノキシ、フェニル、フェニルスルファニル、( $C_2 \sim C_4$ ) -アルケニル、( $R^6$ )<sub>2</sub>-N-カルボニル- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルより選択され；および、Yは、S、SO、SO<sub>2</sub>より選択され；R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>
- 5 Oおよび( $R^6$ )<sub>2</sub>Nのアルキル部分は、ハロまたはR<sup>9</sup>{ここで、R<sup>9</sup>は、上記定義した通りである。}であり、生成する基は、ハロまたはR<sup>9</sup>で任意に置換されているが、ただし、窒素、酸素または硫黄原子およびもう1つのヘテロ原子は、同一の炭素原子に結合することができず、さらに、ただし、3
- 10 個以下の“R<sup>9</sup>”単位が、R<sup>1</sup>を占めてもよい；または、各R<sup>1</sup>は、独立に、R<sup>5</sup>-スルホニルアミノ、フタルイミド- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルスルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホニルアミノ、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、および、R<sup>10</sup>- ( $C_2 \sim C_4$ ) -アルカノイルアミノ{こ
- 15 こで、R<sup>10</sup>は、ハロ、R<sup>6</sup>O、( $C_2 \sim C_4$ ) -アルカノイルオキシ、R<sup>7</sup>C(=O)、および( $R^6$ )<sub>2</sub>Nより選択され；R<sup>1</sup>中の前記ベンズアミドまたはベンゼンスルホニルアミノまたはフェニルまたはフェノキシまたはアニリノまたはフェニルスルファニル置換基は、1個または2個のハロゲン、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、シアノ、メタンスルホニルまたは( $C_1 \sim C_4$ ) -アルコキシ置換基を任意に有してもよい。}より選択されるか；または、それらが結合する炭素と合わさったいずれか2つのR<sup>1</sup>
- 20 は、酸素、硫黄または窒素より選択される少なくとも1個または2個のヘテロ原子を含み、アルキル基およびアルコキシまたはアルキルアミノ基のアルキル部分が、直鎖であってもよく、または、少なくとも3個の炭素で構成される場合には、分岐鎖または環式であってもよい5~8員環を含み；R<sup>2</sup>は、
- 25 水素、および、任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルより

選択され； $n$ は、1または2であり、各 $R^3$ は、独立に、水素、任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、任意に置換されたアミノ、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたヒドロキシより選択され； $R^4$ は、アジド、または、 $R^{11}$ -エチニル{ここで、 $R^{11}$ は、水素、任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、置換基は、水素、アミノ、ヒドロキシ、 $R^5O$ 、 $R^5NH$ および $(R^5)_2N$ より選択される。}である。}で示されるキナゾリン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項1または請求項3または請求項5に記載の予防及び／又は治療薬。

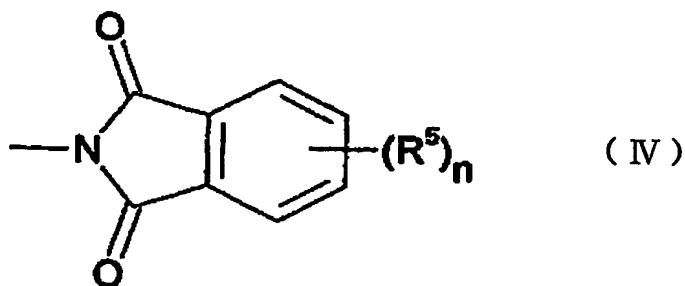
### 9. 一般式 (III)



{式中、 $X$ は $N$ または $CH$ であり； $Y$ が $CR^1$ であって、 $V$ が $N$ であるか；または $Y$ が $N$ であって、 $V$ が $CR^1$ であるか；または $Y$ が $CR^1$ であって、 $V$ が $CR^2$ であるか；または $Y$ が $CR^2$ であって、 $V$ が $CR^1$ であり； $R^1$ は $CH_3$ 、 $SO_2CH_2$ 、 $CH_2NHCH_2-Ar$ -基（ここで、 $Ar$ はフェニル、フラン、チオフェン、ピロールおよびチアゾールから選択され、

その各々は所望により 1 もしくは 2 個のハロ、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)を表し; $R^2$ は水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノおよびジ[ $C_{1-4}$ アルキル]アミノからなる群から選択され; $U$ は $R^3$ 基で置換され、かつさらに所望により独立に選択される少なくとも 1 個の $R^4$ 基で置換されていてもよいフェニル、ピリジル、3H-イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表し; $R^3$ はベンジル、ハロー、ジハローおよびトリハロベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロー、ジハローおよびトリハロベンジルオキシならびにベンゼンスルホニルからなる群から選択されるか;または $R^3$ はトリハロメチルベンジルまたはトリハロメチルベンジルオキシを表すか;または $R^3$ は下式の基を表し;

(一般式 IV)

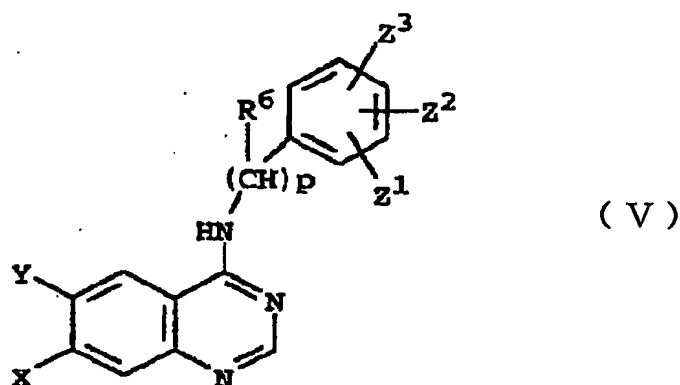


(式中、 $R^5$ は各々独立にハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{1-4}$ アルコキシから選択され;かつ、 $n$ は0~3である)

- R<sup>4</sup>は各々独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジ[C<sub>1-4</sub>アルキル]アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、カルパモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルパモイル、N, N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルパモイル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルである}、(ただし、下記化合物:(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-アミン;(4-ベンジルオキシフェニル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-アミン;(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン;(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン;(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-1-メチル-ピロール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン;およびそれらの塩酸塩は除く。))で示される上皮成長因子受容体の活性阻害作用を有するキナゾリン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項1または請求項3または請求項5に記載の予防

及び／又は治療薬。

10. 一般式 (V)



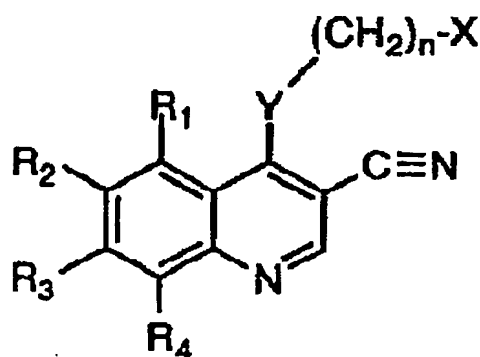
〔式中、Xは-D-E-FでありそしてYは-SR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NHR<sup>3</sup>または水素であるか、またはXは-SR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NHR<sup>3</sup>または水素でありそしてYは-D-E-Fであり；Dは-NR<sup>2</sup>-、-O-、-CHR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-NH-、-NR<sup>2</sup>-O-、-CHR<sup>2</sup>-O-、-CHR<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-、-NH-CHR<sup>2</sup>-、-O=CHR<sup>2</sup>、-S-CHR<sup>2</sup>-であるか、または存在せず；Eは-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-PO(OR<sup>2</sup>)-または-SO-であり；Fは-CR<sup>1</sup>=CHR<sup>5</sup>-、-C≡C-R<sup>5</sup>-または-CR<sup>1</sup>=C=CHR<sup>5</sup>であり；但し、Eが-SO-または-SO<sub>2</sub>-である場合、Dは-NH-CHR<sup>2</sup>-または-O=CHR<sup>2</sup>ではなく；R<sup>1</sup>は水素、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピペリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピペラジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-ピペラジニル[N<sub>4</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル]、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピロリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-イミダゾイル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-イミダゾイル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-モルホリノ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-チオモルホリノ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ヘキサヒドロアゼピンまたは置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで置換基は-OH、

- NH<sub>2</sub>、または-NA-B から選択され、A および B は独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピペリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピペラジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-ピペラジニル [N<sub>4</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピロリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-イミダゾイル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-イミダゾイルであり；Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>またはZ<sup>3</sup>は独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ペルフルオロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシルオキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、-N (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-NH (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル)、-N (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル)<sub>2</sub>、ヒドロキシメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アシル、シアノ、アジド、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> チオアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> スルフィニルアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> スルホニルアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> チオシクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> スルフィニルシクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> スルホニルシクロアルキル、メルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルケニル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキニルであり；R<sup>5</sup>は水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ペルフルオロアルキル、1,1-ジフルオロ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピペリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピペラジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピペラジニル [N<sub>4</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-ピロリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-イミダゾイル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-モルホリノ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-チオモルホリノ、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、N-ヘキサヒドロアゼピン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-1-オキソ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、カルボキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルオキシカルボニル、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルカルバモイル、フェニルまたは置換フェニルであり、ここで置換フェニルはZ<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>または単環式ヘテロアリー



ル基から独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基を有することができ、そしてそれぞれの  $C_1-C_6$  アルキル基は  $-OH$ 、 $-NH_2$  または  $-NAB$ （ここで A および B は前述の定義を有する）で置換されることができ； $R^6$  は水素または  $C_1-C_6$  アルキルであり；そして n は 1 ～ 4、p は 0 または 1 である] で示される上皮成長因子受容体の活性阻害作用を有するキナゾリン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 または請求項 3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

# 1 1 . 一般式 (VI)

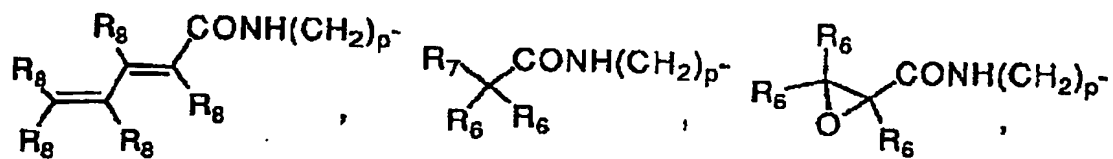
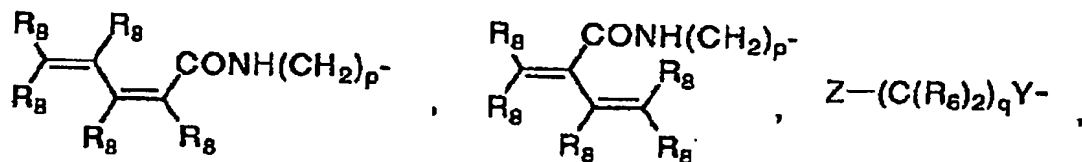
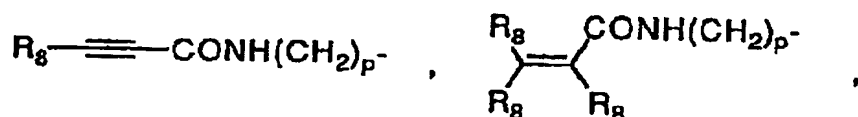
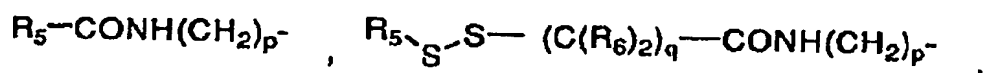


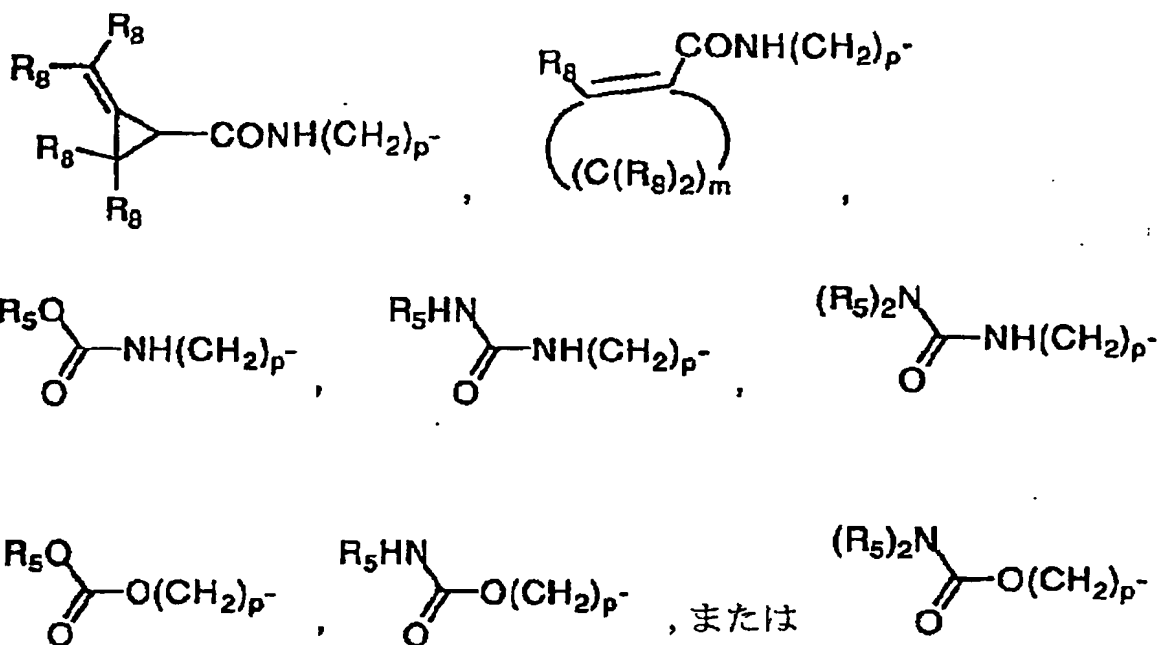
(VI)

[式中、X は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 2 ～ 6 のアルケニル、炭素数 2 ～ 6 のアルキニル、アジド、炭素数 1 ～ 6 のヒドロキシアルキル、ハ

- ロメチル、炭素数 2 ～ 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 ～ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボ
- 5 アルコキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ～ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 ～ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ～ 8 のアルケノイルアミノ、
- 10 炭素数 3 ～ 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；n は、0 ～ 1；Y は、-NH-、-O-、-S-または-NR-；R は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素
- 15 数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 2 ～ 6 のアルケニル、炭素数 2 ～ 6 のアルキニル、炭素数 2 ～ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ～ 6 のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数 1 ～ 6 のアルカノイルオキシ、炭素数 3 ～ 8 のアルケノイルオキシ、炭素数 3 ～ 8 のアルキノイルオキシ、炭
- 20 素数 2 ～ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 4 ～ 9 のアルケノイルオキシメチル、炭素数 4 ～ 9 のアルキノイルオキシメチル、炭素数 2 ～ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホニ
- 25 ル、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホンアミド、炭素数 2 ～ 6 のアルケニルスルホンアミド、炭素数 2 ～ 6 のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、

5 ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ～ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ～ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ～ 7 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ～ 14 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、



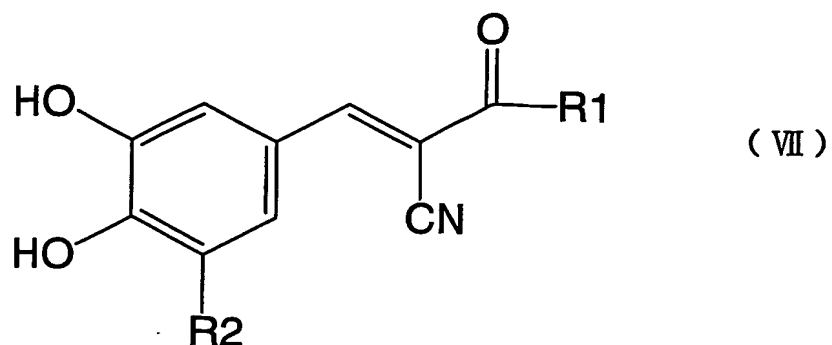


5  $R_5$  は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；  
 10  $R_6$  は、水素、炭素数 1 ～ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ～ 6 のアルケニル； $R_7$  は、クロロまたはブromo； $R_8$  は、水素、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ～ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ～ 12 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、炭素数 4 ～ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ～ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ～ 18 の N, N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ～ 6）、ピペリジノ-N-アルキル（こ

で、アルキル基は炭素数 1 ~ 6)、N-アルキル-ピペリジノ-  
N-アルキル(ここで、各アルキル基は炭素数 1 ~ 6)、炭素数  
3 ~ 11 のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数 1 ~ 6  
のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシアルキル、  
5 カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のカルボアルコキシ、フェニル、  
炭素数 2 ~ 7 のカルボアルキル、クロロ、フルオロまたはブ  
ロモ; Z は、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキ  
シ、アルキルアミノ(ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6)、  
ジアルキルアミノ(ここで、各アルキル部分は炭素数 1 ~ 6)、  
10 モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ(ここで、  
アルキル部分は炭素数 1 ~ 6)またはピロリジノ; m = 1 ~ 4、  
q = 1 ~ 3 および p = 0 ~ 3; 隣接する炭素原子上に位置す  
る置換基 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>または R<sub>4</sub> のいずれかは、共に、二価  
の基 -O-C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>-O- であり得る] (ただし、Y が -NH- であ  
15 り、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が水素であり、かつ n が 0 のと  
き、X は 2-メチルフェニルではない) で示される上皮成長因  
子受容体の活性阻害作用を有する化合物、その光学異性体、  
その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの  
20 溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 または請求項 3  
または請求項 5 に記載の予防及び/又は治療薬。

## 12. 一般式 (VII)

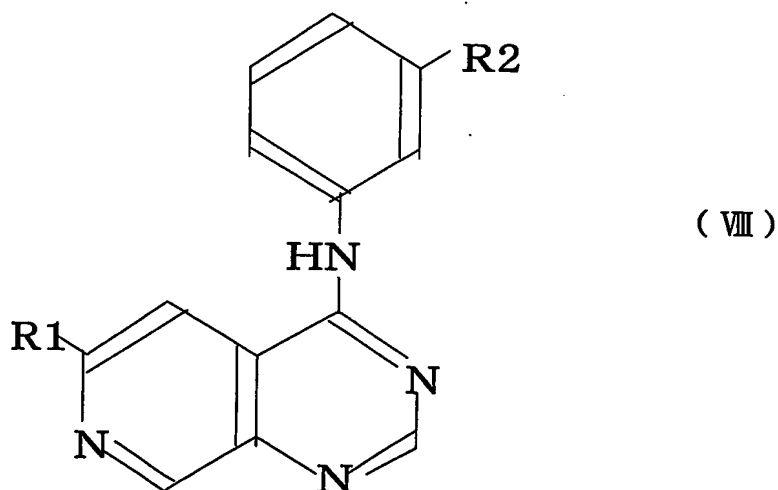
53



5 [式中 R1 は水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基またはフェニルアミノ基等が好ましく、R2 は水素、水酸基、ニトロ基または t-ブチル基等が好ましい]で示されるシンナムアミド誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項 1 または請求項 3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

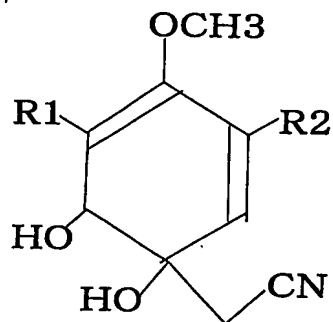
10

### 13. 一般式 (VIII)



[式中 R1 は水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミド基、アルキルアミド基、アルケンスルフィン基またはアルケンオキシアミノ基等が好ましく、R2 はハロゲンまたはアセチレン基等が好ましい]で示されるピリドピリミジン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項 1 または請求項 3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

#### 1 4 . 一般式 (IX)



(IX)

[式中 R1 及び R2 はハロゲンが好ましい]で示されるチロシン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項 1 または請求項 3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

1 5 . 4 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ ) - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルフォリノプロポキシ ) キナゾリン、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする ( 1 ) または ( 3 ) または ( 5 ) に記載の予防及び／又は治療薬。

16. {4-(3-ブロモフェニル)アニリノ}-6,7-ジ  
アミノキナゾリン、その光学異性体、その薬学的に許容され  
る塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分と  
する(1)または(3)または(5)に記載の予防及び／又  
5 は治療薬を提供する。

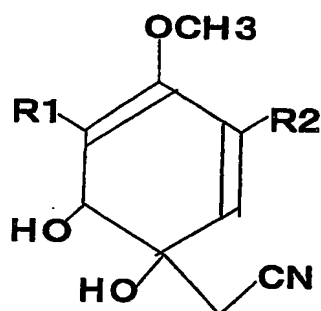


## 補正書の請求の範囲

[2004年6月11日 (11. 06. 04) 国際事務局受理：出願当初の請求の範囲  
15及び16は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

- 5 [式中 R1 は水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミド基、アルキルアミド基、アルケンスルフィニ基またはアルケンオキシアミノ基等が好ましく、R2 はハロゲンまたはアセチレン基等が好ましい]で示されるピリドピリミジン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項1または請求項3または請求項5に記載の予防及び／又は治療薬。

## 1 4. 一般式 (IX)



(IX)

- 15 [式中 R1 及び R2 はハロゲンが好ましい]で示されるチロシン誘導体、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項1または請求項3または請求項5に記載の予防及び／又は治療薬。

## 1 5. (補正後)

- 20 4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項1または請求項

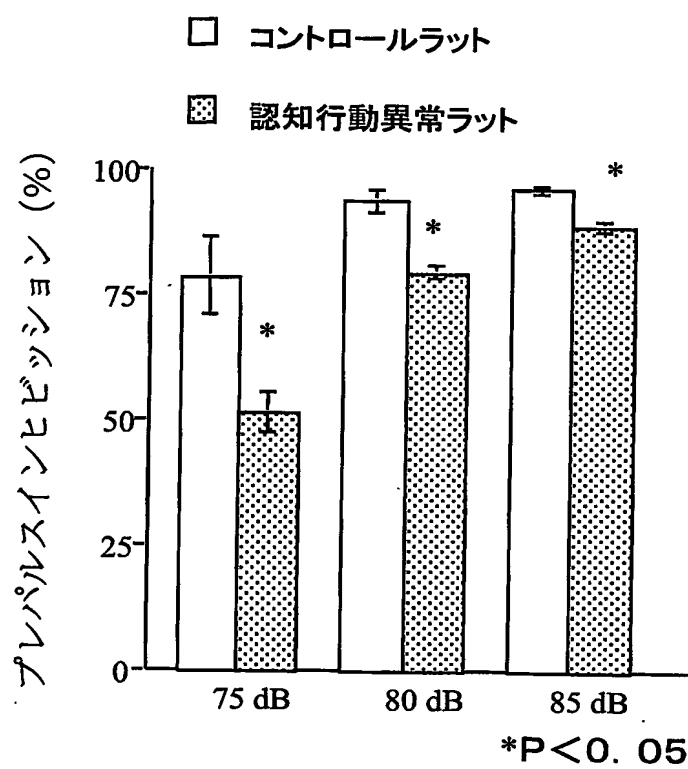
3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬。

1. 6 . ( 補 正 後 )

5 { 4 - ( 3 - プロモフェニル ) アニリノ } - 6 , 7 - ジアミノキナゾリン、その光学異性体、その薬学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらの溶媒和物を有効成分とする請求項 1 または請求項 3 または請求項 5 に記載の予防及び／又は治療薬を提供する。

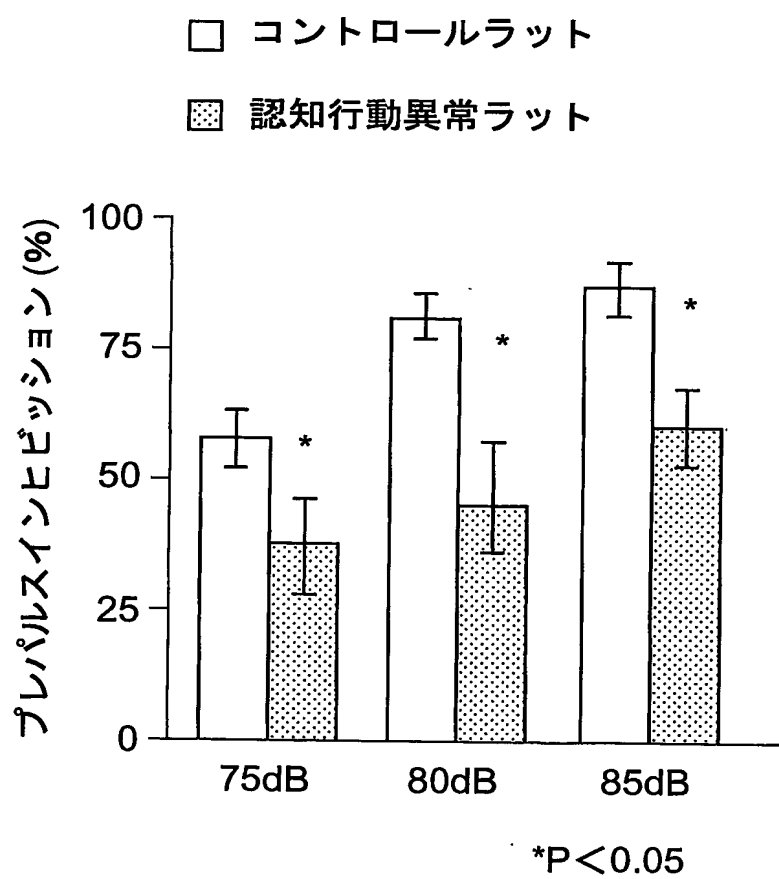
10

## 第1図



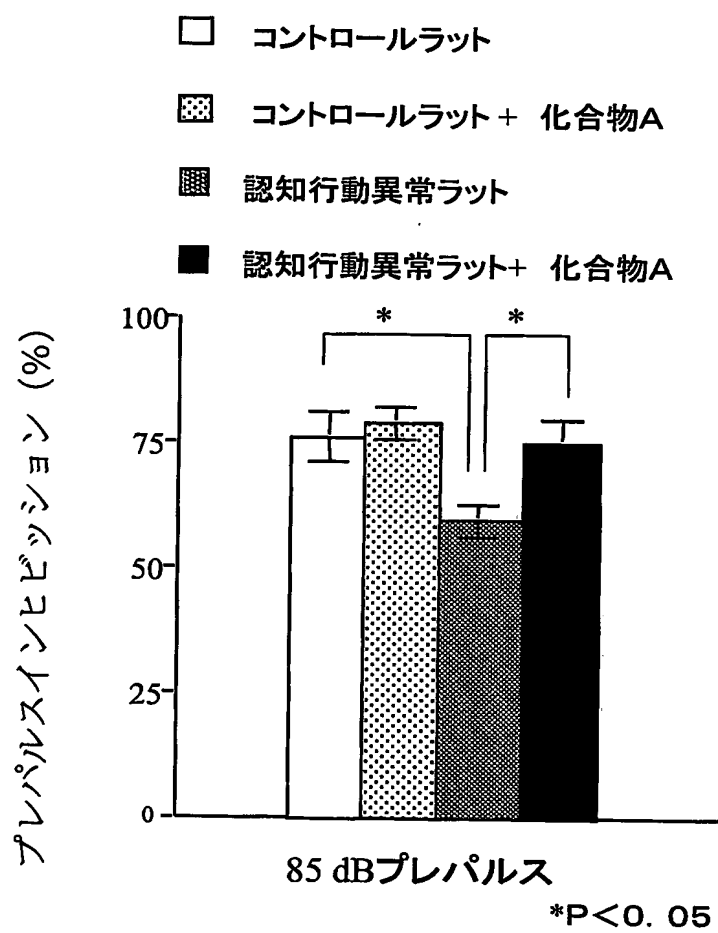
2/10

## 第 2 図



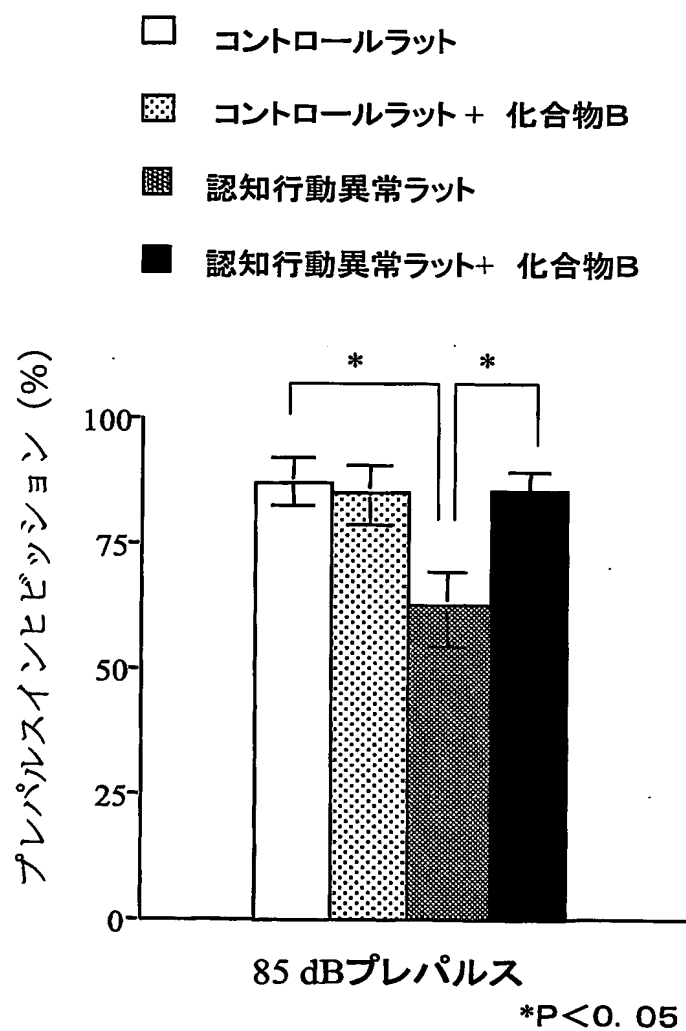
3/10

## 第3図



4/10

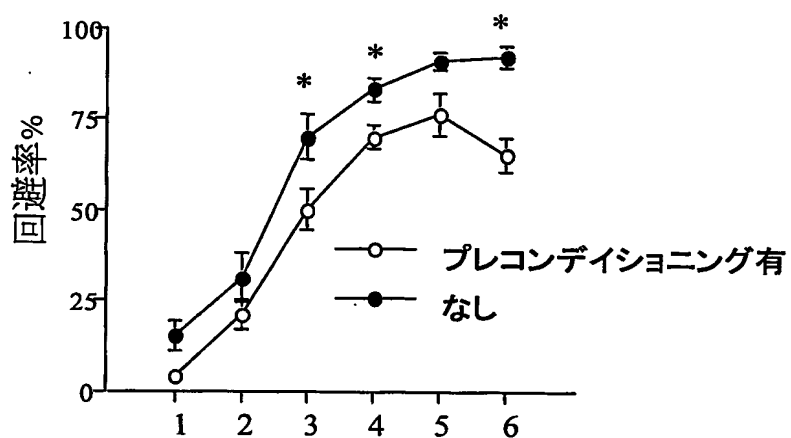
## 第4図



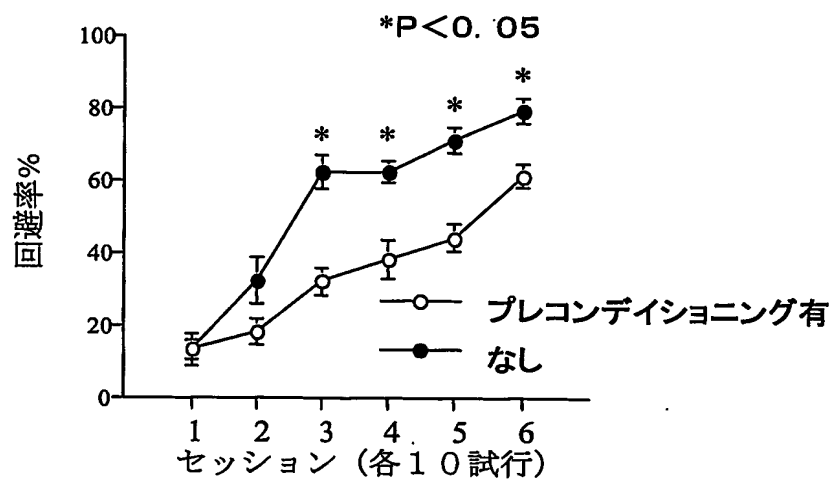
5/10

## 第5図

## &lt;コントロール動物&gt;



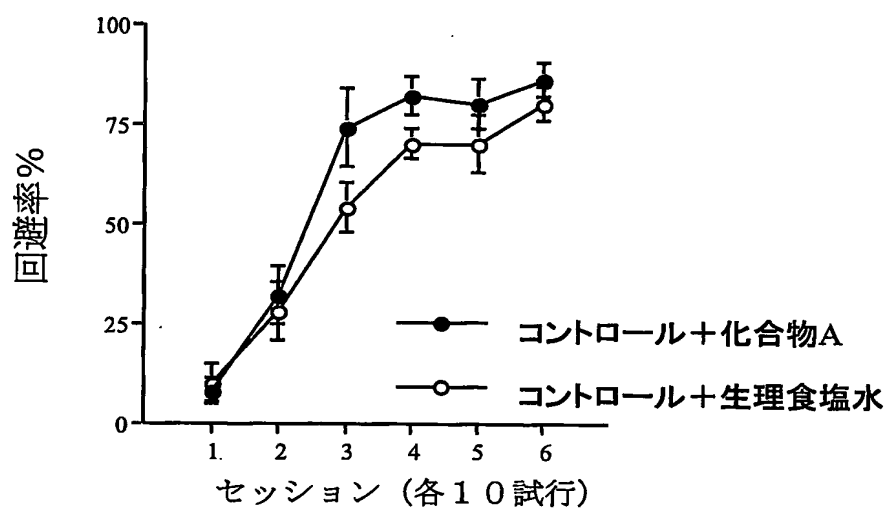
## &lt;認知行動異常動物&gt;



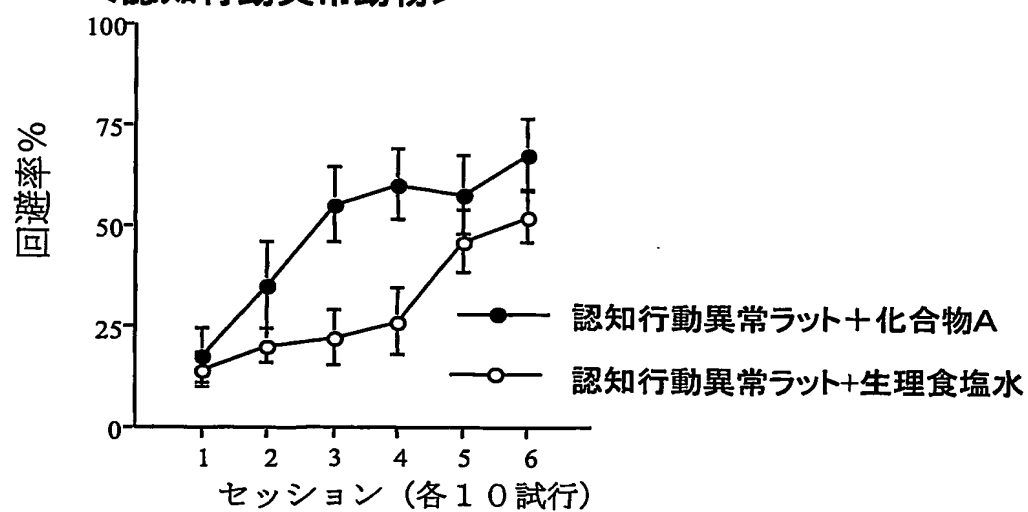
6/10

## 第6図

<コントロール動物>

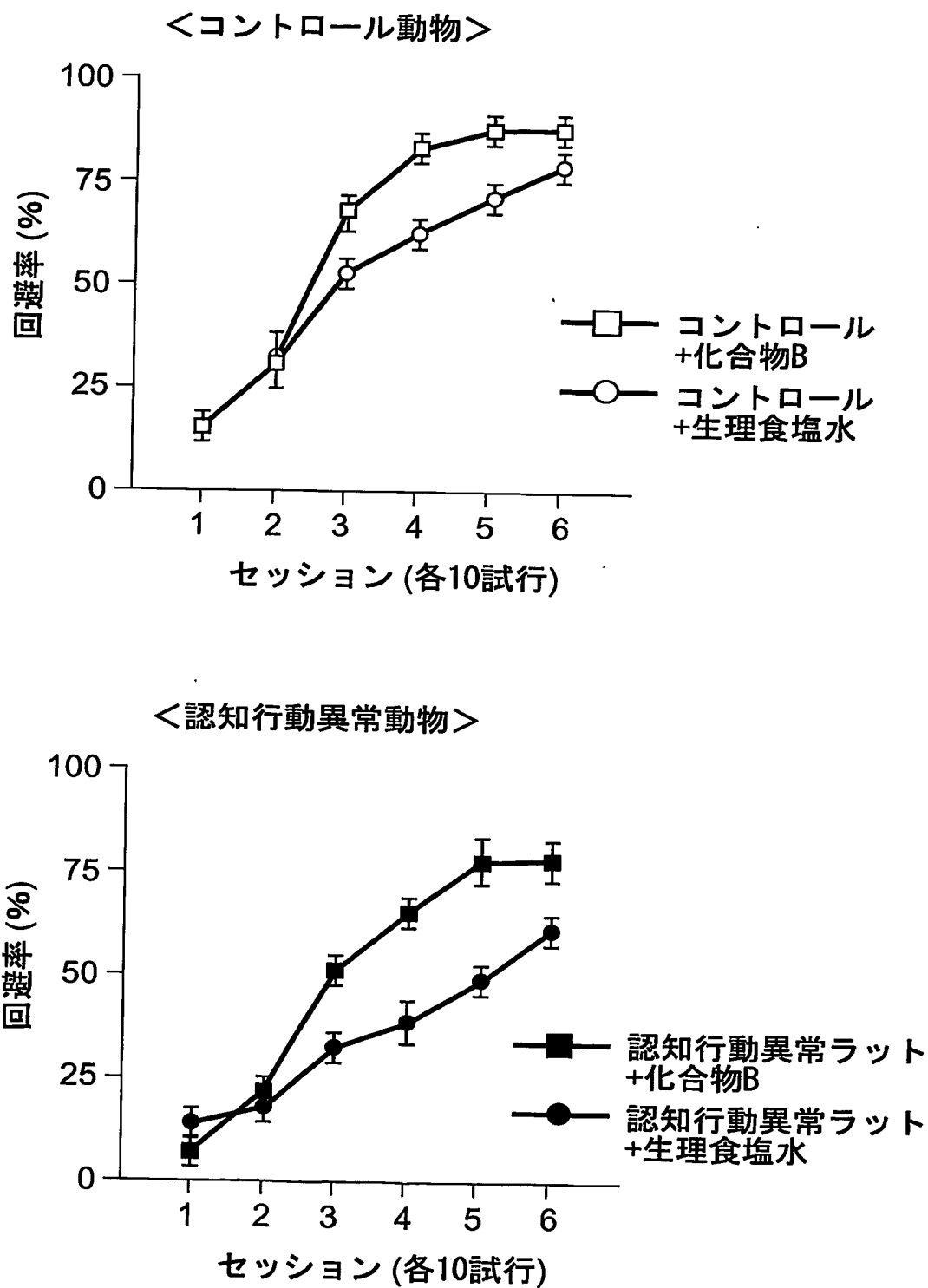


<認知行動異常動物>

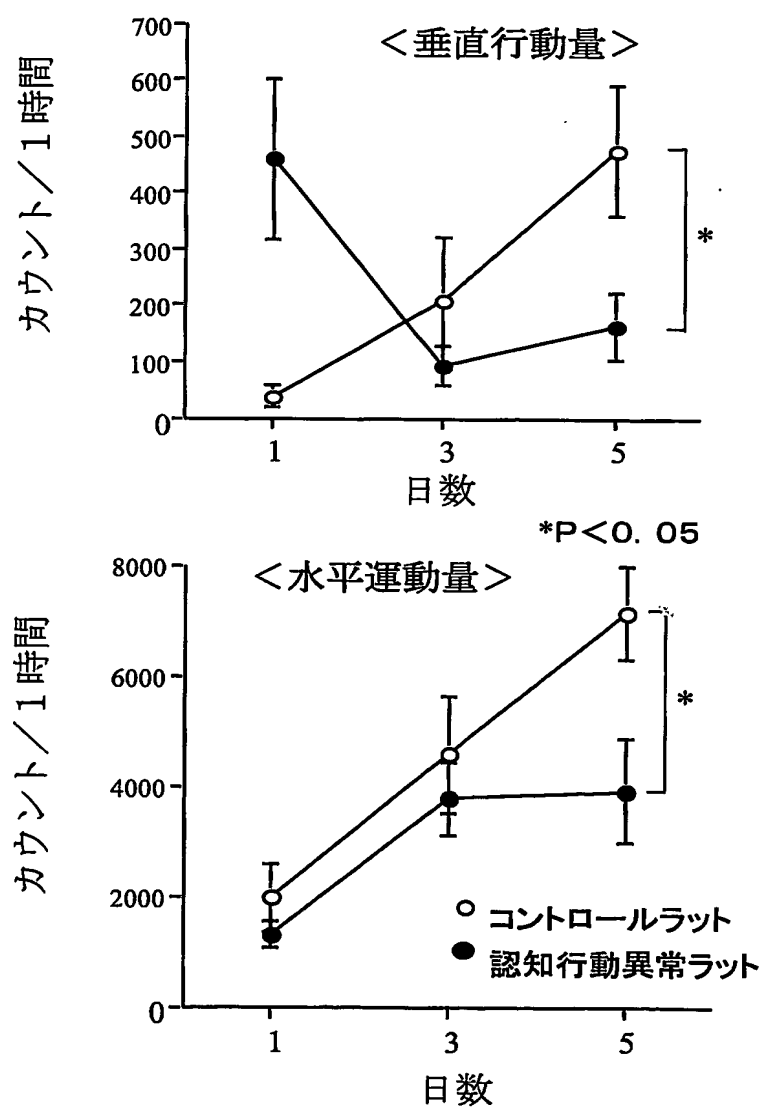




## 第7図

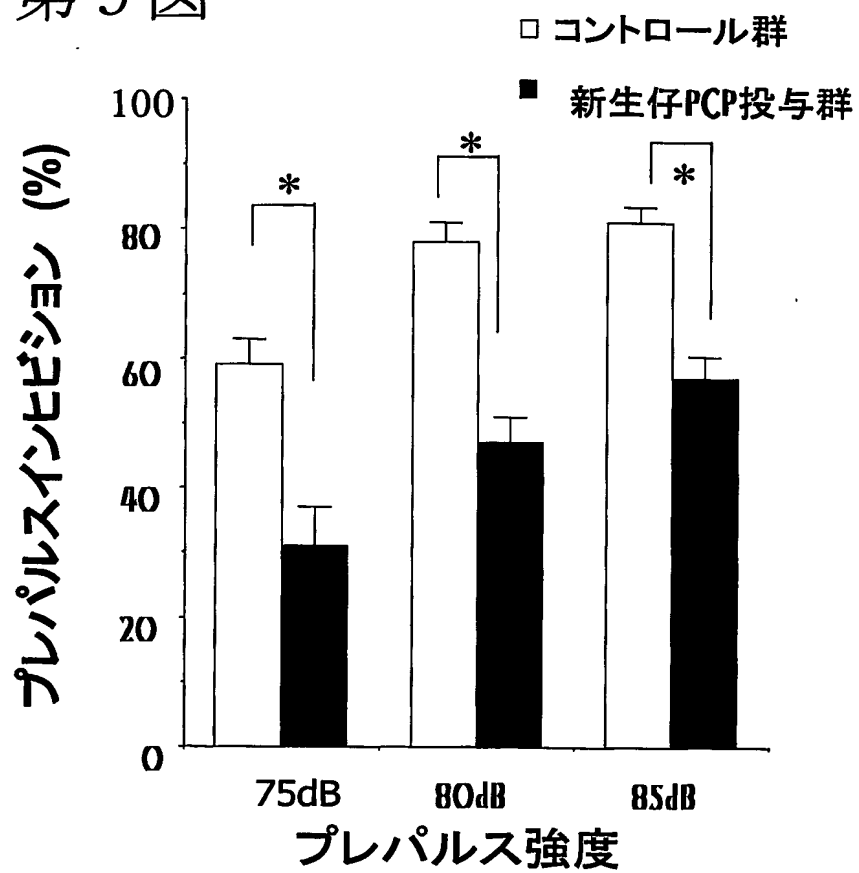


## 第8図



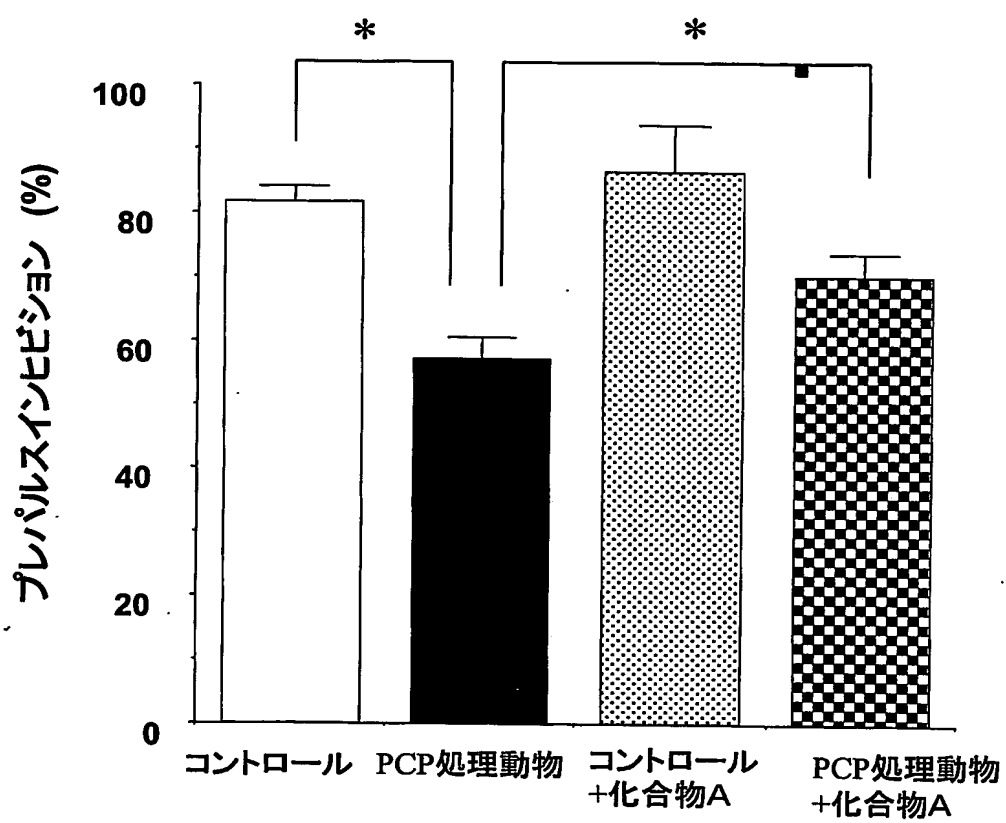
9/10

第9図



10/10

## 第 10 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000002

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/517, 31/519, 31/4709, 31/47, 31/4741, 31/496, A61P25/18, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/00-80, A61P25/18, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUTAMURA T. et al., Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients, Molecular Psychiatry, 2002, No.7, pages 673 to 682	1-16
A	Gibson K. H. et al., Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase: structure-activity relationships and antitumour activity of novel quinazolines., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol.7, No.21, pages 2723 to 2728	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 March, 2004 (26.03.04)

Date of mailing of the international search report  
13 April, 2004 (13.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000002

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Rewcastle G. W. et al., Tyrosine kinase inhibitors 9. synthesis and evaluation of fused tricyclic quinazoline analogues as ATP site inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol.39, No.1, pages 918 to 928	1-16
A	WO 00/069459 A1 (Imclone Systems Inc.), 23 November, 2000 (23.11.00), & 2003-520195 A & EP 1218032 A1 & US 2002/0012663 A1 & US 2003/0157104 A1	1-16
A	WO 99/35146 A1 (Glaxo Group Ltd.), 15 July, 1999 (15.07.99), & JP 2002-500225 A & EP 1047694 A1 & GB 9800569 A & US 2002/0147205 A1	1-16
A	WO 96/0347 A1 (Pfizer Inc.), 03 October, 1996 (03.10.96), & JP 10-506633 A & EP 817775 A1 & EP 1110953 A1	1-16
A	WO 96/33980 A1 (Zenaca Ltd.), 31 October, 1996 (31.10.96), & JP 11-504033 A & EP 823900 A1 & US 5770599 A & GB 9508538 A	1-16
A	WO 98/43960 A1 (American Cyanamid Co.), 08 October, 1998 (08.10.98), & JP 2001-519788 A & EP 973746 A1	1-16
A	WO 96/33980 A1 (Zenaca Ltd.), 31 October, 1996 (31.10.96), & JP 11-504033 A & EP 823900 A1 & US 5770599 A & GB 9508538 A	1-16
A	WO 97/38983 A1 (Warner-Lambert Co.), 23 October, 1997 (23.10.97), & JP 2000-508657 A & EP 892789 A1 & US 6344459 B1	1-16
A	EP 1083178 A1 (Pfizer Products Inc.), 14 March, 2001 (14.03.01), & JP 2001-114778 A & US 2003/0109516 A	1-16
A	JP 2002-20291 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 23 January, 2002 (23.01.02), (Family: none)	1-16
A	WO 02/017895 A2 (Pharmacia Corp.), 07 March, 2002 (07.03.02), & EP 1313485 A & US 2002/0111337 A	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000002

## <Subject of search>

Claims 1 to 6 relate to preventives and/or remedies for mental diseases, integration dysfunction syndrome and cognitive dysfunction which contain, as the active ingredient, compounds defined by desired properties of "an epithelial growth factor receptor activity inhibitor" and "an epithelial growth factor receptor activity inhibitor inhibiting the epithelial growth factor receptor activity by inhibiting the binding of the epithelial growth factor receptor to the epithelial growth factor". Although claims 1 to 6 involve any compounds having these properties, it is recognized that only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scopes of the compounds having the properties as "an epithelial growth factor receptor activity inhibitor" and "an epithelial growth factor receptor activity inhibitor inhibiting the epithelial growth factor receptor activity by inhibiting the binding of the epithelial growth factor receptor to the epithelial growth factor" cannot be specified. Thus, claims 1 to 6 do not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the relationships among epithelial growth factor receptor activity inhibitors and mental diseases, integration dysfunction syndrome and cognitive dysfunction and the remedies for mental diseases, integration dysfunction syndrome and cognitive dysfunction containing as the active ingredient the compounds specified in claims 7 to 16.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/517, 31/519, 31/4709, 31/47,  
31/4741, 31/496, A61P25/18, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/00-80, A61P25/18, 25/28, 43/00,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Futamura T. et al., Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients, Molecular Psychiatry, 2002, No. 7, p. 673-682	1-16
A	Gibson K. H. et al., Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase: structure-activity relationships and antitumour activity of novel quinazolines., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol. 7, No. 21, p. 2723-2728	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 03. 2004

国際調査報告の発送日

13. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4 C

9 4 5 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Rewcastle G. W. et al., Tyrosine kinase inhibitors. 9. synthesis and evaluation of fused tricyclic quinazoline analogues as ATP site inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol.39, No.1, p.918-928	1-16
A	WO 00/069459 A1 (イムクロン システムズ インコーポレイテッド), 2000. 11. 23 & JP 2003-520195 A & EP 1218032 A1 & US 2002/0012663 A1 & US 2003/0157104 A1	1-16
A	WO 99/35146 A1 (グラクソ グループ リミテッド), 1999. 07. 15 & JP 2002-500225 A & EP 1047694 A1 & GB 9800569 A & US 2002/0147205 A1	1-16
A	WO 96/30347 A1 (ファイザー・インコーポレーテッド), 1996. 10. 03 & JP 10-506633 A & EP 817775 A1 & EP 1110953 A1	1-16
A	WO 96/33980 A1 (ゼネカ・リミテッド), 1996. 10. 31 & JP 11-504033 A & EP 823900 A1 & US 5770599 A & GB 9508538 A	1-16
A	WO 98/43960 A1 (アメリカン・サイアナミド・カンパニー), 1998. 10. 08 & JP 2001-519788 A & EP 973746 A1	1-16
A	WO 96/33980 A1 (ゼネカ・リミテッド), 1996. 10. 31 & JP 11-504033 A & EP 823900 A1 & US 5770599 A & GB 9508538 A	1-16
A	WO 97/38983 A1 (ワーナー・ランバート・コンパニー), 1997. 10. 23 & JP 2000-508657 A & EP 892789 A1 & US 6344459 B1	1-16
A	EP 1083178 A1 (ファイザー・プロダクツ・インク), 2001. 03. 14 & JP 2001-114778 A & US 2003/0109516 A	1-16

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-20291 A (住友製薬株式会社) , 200 2.01.23 (ファミリーなし)	1-16
A	WO 02/017895 A2 (ファルマシア・コーポレーショ ン) , 2002.03.07 & EP 1313485 A & US 2002/0111337 A	1-16

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1-6は、「上皮成長因子受容体の活性阻害剤」、「上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮成長因子の結合阻害である上皮成長因子受容体の活性阻害剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする精神病、統合失調症、認知機能障害の予防及び／又は治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1-6は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「上皮成長因子受容体の活性阻害剤」、「上皮成長因子受容体の活性阻害が上皮成長因子受容体と上皮成長因子の結合阻害である上皮成長因子受容体の活性阻害剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-6は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、上皮成長因子受容体の活性阻害剤と精神病、統合失調症、認知機能障害との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲7-16に特定されている化合物を有効成分とする精神病、統合失調症、認知機能障害の治療剤について行った。